

بررسی ارتباط علائم بالینی و آسیب‌شناسی کلیه در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوسیس تیک

مرکز تحقیقات روماتولوژی - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: ۹۱/۴/۵ - تاریخ پذیرش: ۹۱/۷/۱۵

خلاصه

مقدمه

درگیری کلیه یکی از علل مهم مرگ‌ومیر و از کارافتادگی در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوسیس تیک (SLE) می‌باشد. مطالعه حاضر به منظور بررسی بالینی و ارزیابی شدت نفرت لوپوسی و تفکیک انواع پاتولوژیک آن و بررسی تاثیر علل مختلف در پیش آگهی با توجه به منطقه جغرافیایی انجام شده است.

روش کار

این بررسی توصیفی آینده نگر، از سال ۱۳۸۰-۱۳۸۵ بر ۳۴ مورد مبتلا به SLE که به بخش و درمانگاه داخلی مرکز پزشکی قائم (عج) مراجعه کرده بودند، انجام شد. همه بیماران تحت بیوپسی کلیه قرار گرفته و ارزیابی نمونه‌ها براساس تقسیم‌بندی سازمان بهداشت جهانی (WHO) انجام گرفت. ویژگی‌های فردی، بالینی، آزمایشگاهی و اپیدمیولوژیک بیماران ثبت شده و عوامل موثر در پیش آگهی لوپوس یا نفرت لوپوسی مورد ارزیابی قرار گرفتند. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی پردازش شد.

نتایج

از ۳۴ بیمار بررسی شده، ۳۲ نفر زن و ۲ نفر مرد بودند. متوسط سن بیماران در زمان تشخیص $12/05 \pm 25/12$ سال بود. تمام بیماران در زمان مراجعه درگیری کلیه داشتند. شایع‌ترین ضایعه آسیب‌شناسی کلیه در این بیماران گلوومرولونفریت پرلیفراتیو منتشر بود. کلاس چهار نفرت لوپوسی مهمترین عامل موثر در تعیین پیش آگهی بود ($p=0/04$).

نتیجه گیری

شیوع سنی و جنسی نفرت لوپوسی در این منطقه با نقاط دیگر هم خوانی دارد. احتمال بقای ۵ سال بیماران شبیه به مناطق دیگر، اما احتمال بقای ۵ سال کلیه بیشتر از مناطق دیگر است. مطالعه تاکید می‌کند که بیوپسی کلیه تنها روش قابل دسترسی برای تشخیص و طبقه‌بندی نفرت لوپوسی است.

کلمات کلیدی: کلیه، لوپوس اریتماتوسیس تیک، نفرت لوپوسی

۱- نیره سعادت *

۲- مریم حامی

۳- عطالله بهروز اقدم

۴- بهرام نقیب زاده

۱- دانشیار روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- استاد نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- پزشک خانواده، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

* مشهد- بیمارستان قائم (عج)، دفتر گروه داخلی مشهد، ایران

تلفن: ۹۰-۸۴۰۰۰۰۱-۵۱۱-۹۸+

email:saadatin@mums.ac.ir

مقدمه

لوپوس اریتماتوسیسستمیک (SLE) یک بیماری با علت ناشناخته است که بافت‌های مختلف بدن را درگیر می‌نماید. بافتها و سلولها توسط اتوآنتی‌بادیها و کمپلکس ایمنی آسیب می‌بینند. ۹۰٪ موارد مبتلایان به این بیماری را زنان در سنین باروری (۱۶-۵۲ سالگی) تشکیل می‌دهند (۱). نفريت لوپوسی برای اولین بار توسط ویلیام اوسلر شناخته شده است (۲). تخمین زده می‌شود حدود یک سوم بیماران لوپوس سیستمیک مبتلا به نفريت می‌شوند که از ۲۹٪ تا ۵۴٪ در مطالعات مختلف متفاوت بوده است (۳). در لوپوس طیف بیماری کلیه بسیار گسترده است، به طوری که یکی از دلایل ازکارافتادگی و یکی از علل مهم مرگ و میر بیماران لوپوسی، گرفتاری کلیه می‌باشد (۴). درگیری کلیه در لوپوس بر حسب جنس و نژاد متفاوت است (۵). در یک مطالعه که در آمریکا انجام شده است، گرفتاری کلیه در ۴۰-۵۰٪ از سفید پوستان و در ۷۵٪ از بیماران با نژاد آفریقایی-آمریکایی گزارش شده است (۶). درگیری کلیه اغلب در آزمایش ادرار آشکار می‌شود که بسیار خفیف بوده و ممکن است گذرا باشد و نیاز به اقدام دارویی ندارد، اگر چه در بعضی بیماران یافته‌های غیر طبیعی ادرار ممکن است ادامه و در طول زمان بدتر شود (۳). سیر بیماری لوپوس بسیار گسترده بوده، درگیری کلیه در جریان بیماری از عواملی است که موجب ازکارافتادگی و مرگ و میر در این بیماران می‌شود (۶،۷). به طوری که که گزارش شده در حدود ۵۰٪ بیماران کلیه به سمت نارسایی پیشرفته کلیه می‌رود (۸). علی‌رغم بهبود پیش‌آگهی بیماران در سالهای اخیر هنوز هم مرگ و میر در نفريت لوپوسی شایع است (۹). این در حالی است که بیوپسی کلیه تنها روش در دسترس برای تشخیص در این بیماران است (۱۰-۱۵). در ۳-۶٪ بیماران گرفتاری کلیه اولین تظاهر لوپوس است و شدت ضایعه کلیه پیش‌آگهی را مشخص می‌کند. در چندین مطالعه ارتباط بین پیش‌آگهی و یافته‌های میکروسکوپ نوری در بیوپسی کلیه نشان داده شده است (۱۴، ۱۶-۱۸). با این حال، اهمیت پیش‌آگهی بیوپسی کلیه لوپوس اریتماتوسیسستمیک ناشناخته باقی مانده است. در ایران نیز مطالعات انجام شده نشان می‌دهد لوپوس چندان نادر نیست و نسبتا شایع است (۱۹).

بر اساس تقسیم بندی سازمان بهداشت جهانی بیماران از نظر پاتولوژی به ۶ گروه تقسیم می‌شوند که دارای شیوع و پیش‌آگهی متفاوتی می‌باشند (۱، ۳، ۲۱، ۲۰، ۱۲). این طبقه بندی برای تعیین پیش‌آگهی مفید است به طوری که وجود کرسنت و فیروز انترسیسیل در بیوپسی با پیش‌آگهی بدتر همراه است (۱۲)، ۱۴، ۱۷، ۲۲، ۲۳، ۲۵). علاوه بر آن متغیرهای دیگر نظیر سابقه فامیلی، افزایش کراتینین و سندرم نفروتیک در زمان تشخیص، افزایش مداوم فشار خون، هماتوکریت پایین، کمپلمان پایین و تیترا بالای Anti-dsDNA نیز با پیش‌آگهی بدتر همراه است (۴، ۱۵). ۱۰٪-۲۶٪ بیماران با کلاس چهارم در دهه اول بیماری به سمت نارسایی کلیه می‌روند و فاکتورهایی نظیر مصرف سیگار و تعداد دفعات عود بیماری نیز در سیر بالینی آن موثر است (۱۰). برخی محققان پیشنهاد می‌کنند بیوپسی کلیه در همه بیماران به عنوان راهنمایی برای درمان و پیش‌آگهی انجام شود. وجود یافته‌های زیر در زمان بیوپسی کلیه خطر بیشتر نارسایی کلیه را می‌رساند:

سنین کمتر از ۲۳ سال با افزایش میزان کراتینین سرم، ضایعات منتشر پرولیفراتیو (WHO Class IV)، شاخص بالای تجزیه و تحلیل هیستولوژیک کلیه (۱۲-۱۵). مطالعات متعدد ارتباط بین پیش‌آگهی و یافته‌های میکروسکوپ نوری در بیوپسی کلیه را نشان داده‌اند (۱۴، ۲۲، ۱۷). بسیاری از پزشکان در شرایط عملکرد طبیعی کلیه، سدیمان ادراری غیر فعال و عدم وجود پروتئینوری، بیوپسی کلیه را توصیه نمی‌کنند. با توجه به اهمیت بیوپسی کلیه در لوپوس اریتماتوسیسستمیک، شیوع نسبتا زیاد لوپوس در ایران در این مطالعه نفريت لوپوسی ارزیابی شده و نوع درگیری در این منطقه جغرافیایی مشخص گردید (۱۹). آمار و علل مرگ و میر بیماران مبتلا به لوپوس مورد تحلیل قرار گرفته و تاثیر عوامل مختلف در پیش‌آگهی با توجه به منطقه جغرافیایی بررسی شد.

روش کار

این پژوهش یک مطالعه توصیفی آینده نگر است که در طول پنج سال ۱۳۸۰-۱۳۸۵ بر ۳۴ بیمار مبتلا به لوپوس که به درمانگاه و بخش روماتولوژی و کلیه مرکز پزشکی قائم (عج) در دانشگاه علوم پزشکی مشهد به پژوهشگران مراجعه نموده بودند، انجام

عملکرد کلیه طبیعی شده بود. در صورت کاهش سطح کمپلمان، پروتئینوری و یا سدیمان فعال ادراری بیوپسی مجدد انجام شد. برای کلاس IV و V درمان در چهار مرحله زیر انجام شده بود: شروع با بولوز متیل پردنیزولون و سیکلوفسفامید، دوز نگهدارنده با پردنیزولون خوراکی برای ۴ هفته، ماهی یک بولوز سیکلوفسفامید برای ۶ ماه. هر ماه، پردنیزولون خوراکی ۱۰٪ کاهش یافت، سیکلوفسفامید هر ماه در میان تا یکسال، برای سال دوم هر ۳ ماه ادامه می یابد. کم کردن آهسته دوز پردنیزولون خوراکی تا هنگامی حداقل دوز موثر به دست آید، سیکلوفسفامید بعد از ۲ سال قطع شد (۲۵، ۲۴، ۱۶).

نتایج

تعداد بیماران ۳۴ نفر ایرانی بودند. بر اساس تقسیم بندی انجام شده در معیار (WHO) از ۳۴ بیوپسی، ۲ مورد کلاس ۱، ۷ مورد کلاس ۲، ۵ مورد کلاس ۳، ۱۸ مورد کلاس ۴، ۲ مورد کلاس ۵ و ۱ مورد کلاس ۶ بودند (جدول ۱).

شایعترین انواع پاتولوژی، کلاس چهار نفریت لوپوسی (گلوبولونفریت پرلیفراتیو منتشر) در ۵۲٪، کلاس دو، ۲۰٪ بود. در پیگیری ۲ نفر (۵٪) دچار نارسایی مزمن کلیه و ۹ نفر (۲۶٪) فشار خون بالا شدند، مهمترین فاکتورها در پیش آگهی بد در سیر پیشرونده بیماری، فشار خون بالا در زمان اولین مراجعه و نیز، کلاس ۴ نفریت لوپوسی بود.

متوسط دوره قبل از بیوپسی، کوتاه (۲-۳ هفته) دوره پیگیری بعد از بیوپسی طولانی (با متوسط ۵ سال) بوده است. متوسط سنی بیماران در زمان تشخیص ۲۵/۱۲+۱۲/۰۵ سال و دامنه سنی آنها ۱۲-۵۱ سال بود. زنان (۹۸٪) موارد را شامل شده که بیشتر در سنین بارداری بودند.

جدول ۱- تقسیم بندی بیوپسی کلیه در لوپوس (WHO)

تیپ I Minimal lesion	۲	۵٪
تیپ II ضایعه مزانزیال	۷	۲۰٪
تیپ III پرولیفراتیو کانونی	۵	۱۴٪
تیپ IV پرولیفراتیو منتشر	۱۸	۵۲٪
تیپ V ممبرانوس	۲	۵٪
تیپ VI اسکروزینگ	۱	۲٪

شد. همه بیماران دارای علائم بالینی و آزمایشگاهی گرفتاری کلیه بودند. از این بیماران در زمان مراجعه اطلاعات سن و جنس و آدرس و دیگر اطلاعات مربوط به شرح حال و معاینه بالینی اخذ گردیده بود. همچنین موارد ذیل برای همه بیماران در زمان مراجعه انجام و نتایج آن ثبت شد: علائم آزمایشگاهی: CBC، میزان اوره، کراتینین، یونوگرام سرم، یافته های ایمونولوژیک مثل اندازه گیری میزان کمپلمان سرم، ANA، Anti-DNAs، آنتی بادی، سدیمان ادراری (در مواردی که اریتروسیت، لکوسیت و یا کاست ادراری مثبت بود)، نتایج اندازه گیری پروتئین و کراتینین ۲۴ ساعته ادرار، رادیوگرافی ریه، سونوگرافی کلیه، بیوپسی کلیه.

بیوپسی کلیه بعد از مارکر گذاری از قطب تحتانی کلیه انجام گرفته و بیوپسی های به دست آمده توسط میکروسکوپ نوری بررسی شده بود. نمونه های بیوپسی کلیه به وسیله معیارهای سازمان بهداشت جهانی (WHO) برای تقسیم بندی نفریت ارزیابی شدند. بیوپسی های کلیه توسط کمیته ای شامل یک نفر روماتولوژیست، نفرولوژیست و پاتولوژیست مطالعه می شدند. با توجه به اینکه از ابتدا بنا بر بررسی پژوهشی اطلاعات از این بیماران بود، پرونده ها با جزئیات به دقت تکمیل شده بود. تشخیص SLE در بیماران بر مبنای معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا (ACR) انجام شده بود (۲۱، ۲۰، ۱۲، ۳، ۱). اطلاعات جمع آوری شده توسط نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون آماری تی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

در زمان بیوپسی همه بیماران نفریت لوپوسی، پروتئینوری بیشتر از ۵۰۰ mgr/dl داشتند و در ۱۲ بیمار کراتینین بیشتر ۱/۵ gr/dl بود. بیماران بر اساس درجه هیستوپاتولوژیک گرفتاری کلیه درمان شدند. به بیماران با کلاس های I و II بر مبنای تظاهرات بالینی خارج کلیوی دوزهای کمی از استروئید تجویز شده بود. به بیماران کلاس III پردنیزولون ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز و آزاتیوپرین ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در روز تجویز شد. بعد از شش ماه پردنیزولون به ۳۰ میلی گرم در روز و بعد از یکسال ۱۵ میلی گرم در روز کاهش داده شد. به طور متوسط درمان ۳ سال ادامه داشت. یافته های سرولوژیک در حد طبیعی و

(کلاس I و II) بهترین پیش آگهی را دارا بودند، بیمارانی با ضایعات پرولیفراتیو و اسکروزینگ بدترین پیش آگهی را داشتند (کلاس III و IV و VI). احتمال بقا کلیه ۵ ساله در کلاس IV از زمان بیوپسی تا نارسائی کلیه و مرگ ۷ / ۸۹٪ و بیماران لوپوس ۶ / ۸۳٪ می باشد. در سیر بیماری دو بیمار گروه III به تیپ IV تبدیل شدند (با تشخیص از طریق بیوپسی مجدد کلیه به دلیل عدم پاسخ درمانی). میزان مرگ و میر در ۳۴ بیمار، ۲ مورد در سیر پیگیری ۵ ساله بیماران بود. (یک مورد کلاس IV و مورد دیگر کلاس VI بود) (جدول ۳).

بحث

مطالعات قبلی نقش کلیه را به عنوان معیار پیش آگهی در بیماران در لوپوس اریتماتوسیسستمیک مشخص کردند. تعدادی از محققان مشخص کردند که ۹۰٪-۱۰۰٪ بیماران لوپوس حتی در غیاب اختلالات کلیوی بالینی و آزمایشگاهی آسیب مزائیدال، پروتئینوری در بیوپسی دارند. این مطالعات منجر به این ایده می شود که تمام بیماران لوپوس بدون توجه به یافته های بالینی موجود باید بیوپسی کلیه شوند (۲۶). مطالعات متعددی در خصوص نفريت لوپوس در مناطق مختلف دنیا انجام شده است. از نظر سن، پژوهش حاضر شبیه بسیاری از مطالعات دیگر است. مطالعه هاروی^۱ و همکارانش و همچنین آستین^۲ و همکارانش نشان داد که ارتباط قوی بین آسیب شناسی و بیوپسی کلیه و پیش آگهی بیماری وجود دارد (۲۶، ۲۷). به طوری که گزارش کردند ۸۶٪ بیماران با نفريت لوپوس کلاس IV و V در نهایت به سمت نارسائی پیشرفته کلیه می روند (۲۷، ۱۴). بر خلاف آن کامرون^۳ ارتباطی بین بیوپسی کلیه و پیش آگهی نشان نداد و بقیه با دلیل اثبات کردند مورفولوژی کلیه با علائم کلینیکی بیماری کلیه در زمان بیوپسی کلیه ارتباطی ندارد (۲۶). عوامل متعدد مثل هیپرتانسیون شریانی، سیتونی و یافته های مزمن بودن کلیه در پیش آگهی کلیه تاثیر می گذارند. نفريت لوپوس پیش گیری کننده قوی برای پیشرفت مراحل نهایی بیماری کلیه (ESRD) در بیماران لوپوس است (۲۷).

جدول ۲- ویژگی های نمونه های لوپوس اریتماتوسیسستمیک در

مطالعه حاضر

دوره پیگیری	۵ سال
تعداد نمونه ها	۳۴ نفر
دوره قبل از بیوپسی	۲-۳ هفته
سن (متوسط)	۲۵/۱۲
زن/مردها	۳۲/۲
مصرف کورتیکواستروئید	۳۴ (۱۰۰٪)
مصرف ایمونوساپرسیو	۲۵ (۷۵٪)

جدول ۳- توزیع فراوانی تظاهرات بالینی و پاراکلینیکی نفريت لوپوس

یافته های غیر طبیعی	فراوانی	درصد
پروتئینوری در ادرار	۳۴	۱۰۰
پروتئینوری غیر نفروتیک	۲۸	۷۹
کاست	۲۵	۷۳
هماتوری	۳۱	۹۳
فشار خون بالا	۹	۲۶
نارسائی کلیه	۲	۵

توزیع سن و جنس در لوپوس، با آنچه در درمانگاه روماتولوژی، کلیه معمولاً گزارش می شود، مشابه بود. در ابتدای تشخیص متوسط میزان فشار خون سیستولیک $126/63 + 36/85$ mmHg و فشار خون دیاستولیک $7/33 + 81/66$ mmHg بود. میزان متوسط کراتینین سرم $1/33 + 72/18$ mg/dl بود. در ۱۲ بیمار کراتینین سرم بالاتر از حد طبیعی گزارش شد. Anti-DNAs در ۱۰۰٪ و ANA $85/78 + 1/65$ مثبت بود. بروز روماتوئید فاکتور در ۷۶٪ مثبت بود. میزان متوسط سدیماناسیون و هموگلوبین به ترتیب $65/13 + 60/19$ و $10/3 + 4/35$ بود. لکوسیتوری و هماتوری به ترتیب $95/1$ و $93/4$ وجود داشت. پروتئینوری در همه بیماران یافته شایعی بود. شیوع پروتئینوری نفروتیک یافته شایعی در کلاس III و V بود. از ۳۴ بیمار مورد مطالعه، ۱۶ نفر (۱۷/۶٪) سندرم نفروتیک (پروتئین $>3/5$ gr/d) ۲۸ بیمار (۷۹/۴٪) پروتئینوری غیرنفروتیک داشتند. بیماران با گلومرنفريت کلاس IV، در مراحل اول میزان کراتینین بالا، فشار خون مقاوم به درمان، پروتئینوری زیاد، داشتند. دو بیمار در سیر بیماری دچار نارسائی کلیه نیاز به دیالیز مزمن پیدا کردند (جدول ۲). بیماران با هیستولوژی طبیعی و ضایعات خفیف

¹ Harvey

² Austin

³ Cameron

مقایسه بیوپسی کلیه در نقاط مختلف دنیا با سری داده شده

نویسنده	سال	تعداد	کشور	گرفتاری کلیه
Harvey et al (۲۷)	۱۹۵۴	۱۰۵	آمریکا	۶۵
Dubois et al (۲۸)	۱۹۸۴	۵۲۰	آمریکا	۲۳۹
Estes et al (۲۹)	۱۹۷۱	۱۴۰	آمریکا	۷۴
Fries et al (۳۰)	۱۹۷۵	۱۹۳	آمریکا	۹۰
Hochberg et al (۳۲ و ۳۱)	۱۹۸۵	۱۵۰	آمریکا	ثبت نشده
Pistiner et al (۳۳)	۱۹۹۱	۴۶۴	آمریکا	۱۴۴
Vlachoyiannopoulos et al (۳۴)	۱۹۹۳	۲۹۲	یونان	۸۵
Cervera et al (۳۵)	۱۹۹۳	۱۰۰۰	کشورهای اروپایی	۳۹۰
Patri et al (۳۶)	۱۹۹۷	۵۷۴	آمریکا	۳۱۹
Wang et al (۳۷)	۱۹۹۷	۵۳۹	مالزی-چین-هند	۳۹۹
Alarcon et al (۳۸)	۲۰۰۲	۵۵۵	آمریکا	۲۲۳
Joseph font et al (۱۳)	۲۰۰۲	۶۰۰	اسپانیا	۲۰۳
مطالعه حاضر	۲۰۰۶	۳۴	ایران-مشهد	۳۴

نتیجه گیری

در کل می توان نتیجه گرفت که شیوع سنی و جنسی نفریت لوپوسی در این منطقه با نقاط دیگر همخوانی دارد. احتمال بقای ۵ سال بیماران شبیه به مناطق دیگر اما احتمال بقای ۵ سال کلیه بیشتر از مناطق دیگر است. مطالعه تاکید می کند که بیوپسی کلیه تنها متد قابل دسترسی برای تشخیص و کلاس بندی نفریت لوپوسی است.

تشکر و قدردانی

در پایان لازم است از استاد گرامی جناب آقای دکتر غیائی جهت همکاری در گزارش آسیب شناسی نمونه های بیوپسی کلیه بیماران تشکر گردد.

مورفولوژی کلیه با علائم کلینیکی بیماری کلیه در زمان بیوپسی کلیه ارتباطی ندارد. تظاهرات بالینی ارتباط کمی با یافته های بیوپسی دارد، بنابراین بیوپسی کلیه حاوی اطلاعات مفیدی است که برای درمان و تصمیم گیری برای بیماران لوپوسی دارای ادرار غیر طبیعی و عملکرد پائین کلیه حتی با وجود کراتینین سرم در میزان طبیعی لازم است. نفریت لوپوسی فاکتور مهمی است که پیش آگهی بیماران را ضعیف می کند. نتایج بیوپسی کلیه با گذشت زمان، در همان فرد تغییر می کند و به نظر می رسد که تکرار بیوپسی کلیه در بیماران لوپوس انتخابی باشد. پیش آگهی گرفتاری کلیه در بیماران ایرانی بهتر است، که علت آن احتمالاً تشخیص زودرس ضایعات کلیوی به وسیله بیوپسی سوزنی و درمان شدید و زودرس است (۱۹).

References:

1. Tassiulas IO, Boumpas DT. Kelley,s Textbook Of Rheumatology Eight Edition Renal System. Elsevier Saunders; 2008.Vol.2 p.1174-1247.
2. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20:213.
3. Wallace DJ, Bevard H, Hahn BH. Lupus nephritis. In: Wallace DJ, Hahn BH. editors. Dubois Lupus Erythematosus.5th ed. Maryland: Williams and Wilkins; 1997.p.1053-1067.
4. Appel GB, Radhakrishnan J. Secondary glomerular disease. In: Brenner BM.editor. The Kidney.6th ed. Philadelphia :W.B. Saunders Company;2000.p.1350.1366.
5. Cameron JS. Lupus nephritis. J Am Soc Nephritis 1999; 10:413-424.
6. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, Chadban SJ, Kerr PG, AtkinRS. Treatment for lupus nephritis .Cochrane Database Syst Rev 2004; CD002922. Review.
7. Fionn C, Hajjar Y, Muceller, Waldharr V, Anderassy AHK. Imprvoed clinical outcome of lupus nephritis during the past decade :improvement of early diagnosis and treatments. Ann Rheum Dis 2003; 62:435-439.
8. Mojciak CF, Klippel JH. Lupus nephritis. Am J Med 1996; 101.
9. Berden JH. Lupus nephritis. Kidney Int 1997; 52:538-558.
10. Isaac J, Shihap J, Fuad S. Recurrent Lupus nephritis in the Second Allograft of a patient with Systemic Lupus erythematosus. Nephron 2002; 949:947-949.
11. Grand JP, Balow JE. Renal biopsy in lupus nephritis. Lupus 1998; 9:611-617.
12. Grande JP, Balow JE. Renal biopsy in lupus nephritis 1988; 7:611-617.
13. font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sents J, Herrero C, *et al.* Clusters of Clinical and Immunologic Features in Systemic Lupus Erythematosus :Analysis of 600 patients from a single center. Semin Arthritis Rheum 2004; 4:217-230.
14. Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, Hayslett JP, Kashgarian M.The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis :a study of 87 patients and review of the literature. Q J Med 1989; 72:779-833.
15. Tarakemeh T. Renal Biopsy in predicting outcome in lupus nephritis. SEMJ shiraz -Med J 2000; 1.
16. Weismen MH, Weinblatt ME, Louie JS. Treatment of the Rheumatic Disease. 2th ed. W.B. Saunder Comapany Companion to Kelley,s Textbook of Rheumatology: 297.p.312.
17. Baldwin DS, Lowenstein J, Rothfield NF, Gallo G, McCluskey RT. The clinical course of proliferative and membranous form of lupus nephritis. Ann Int Med 1970; 73:29-942.
18. McLaughlin JM. kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. survival analysis according to biopsy result. Arthritis Rheum 1991; 34:1268-1273.
19. Davachi F. Systemic lupus erythematosus in Iran, First Iranian congress of Immunology and allergy, analysis.1988.449.
20. Kern WF, Laszik ZG, Bane BL. The nephropathies of systemic lupus rythematosus and other rheumatologic disorder. In: Kern WF, Laszik ZG, Nodasdy T, Silver FG, Bane BL, Pitha JV.editors. Atlas of Renal Pathology. Philadelphia:W.B.Sunders Company;1999.p.78-92.
21. Boumpas DT. Lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant 2001; 6:55-57.
22. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of biopsy in the management of lupus nephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14:1-8.
23. Bunnapradist S, Chung P, Peng A, Hong A, Chung P, Lee B, *et al.* Outcomes of renal transplantation for recipients with Lupus Nephritis: Analysis of the organ procurement and transplantation network database. Transplantation 2006; 5:5.
24. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, Drosos AA, Skopouli FN, Boletis JN, *et al.* Remission relapse and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. Kidney Int 2000; 57:258-264.
25. Petri M. Trace Urine Protein at the Baseline Visit is Strongly Associated With later Proteinuria. Johns Hopkins Univ. School Med. Baltimore. 2004. (conferace)
26. Austin HA, Muena LR, Jocy KM, Antonovych TT, Kullick ME, Klippel JH, *et al.* Prognostic factors in lupus nephritis :contribution of renal histological data .Am J Med 1983; 75:382-391.
27. Harvey AM, Shulman LE, Tumulty PA, Conley CL, Shoenrich EH. Systemic lupus erythematosus :review of the literature and clinical analysis of 138 cases. Medicine (Baltimore 1954 ;33:291-337
28. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus: Computer analysis of 520 case. JAMA 1964; 190:104-111.
29. Estes D, Christian CL. The natural of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. Medicine (Baltimore) 1971: 50:85-9531.
30. Ries F. Holman HR. Systemic lupus erythematosus ;a clinical analysis. Major Prob Int Med 1975; 6: v-199.

31. Hochberg MC. Updaung the American College Rheumatology revised criteria for classification of lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
32. Hochberg MC, Boyd RF, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, *et al.* Systemic lupus erythematosus :a review of clinico-laboratory feature and immunogenetic marker in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64:285-295.
33. Prstiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Karakostas Klineberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: A survey of 570 patients. *Seminar Arthritis Rheum* 1991; 21:55-64.
34. Vlachoyiannopoulos PG. Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Systemic lupus erythematosus in Greece: Clinical feature evolution and outcome. A descriptive analysis of 292 patients. *Lupus* 1993; 2:303-312.
35. Carvera R, Khamashta MA, Font j. Clinical and immunologic pattern of disease expression in a cohort 1000 paptients. *Eur working party on systemic lupus erythmatosus* 1993; 72:113-124.
36. Petri M. The effect of race on the presentation and course of SLE in the United State (abstr). *Arthritis Rheum* 1997; 40:S162.
37. Wang F, Wang CL, Manivasgar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia, A study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender. *Lupus* 1997; 6:248-253.
38. Alarcon GS, McGwin GJr, Petri M, Reveille JD, Ramsey-Goldman R, Kimberly RP. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: Profile. *Lupus* 2002; 11:95-101.