

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Renal Tutulum Olan ve Olmayan Lupus Hastalarının Başvuru Sırasındaki Karakteristiklerinin Karşılaştırılması

Nermin KENİ¹, Nizameddin KOCA², Alparslan ERSOY³

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

² Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Bursa.

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Sistemik lupus eritematozus (SLE), heterojen karakterde olması nedeniyle farklı klinik bulgularla başlayabilir. Renal tutulum prognozu olumsuz olarak etkilemektedir. Bu çalışmada, merkezimizde yeni SLE tanısı konulan hastaların başvuru bilgileri retrospektif incelenerek renal tutulumu olan ve olmayan hasta gruplarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

1986-1999 yılları arasında polikliniğimizde SLE tanısı konulan 70 hastanın başvuru sırasındaki yaş, cinsiyet, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. American Collage of Rheumatology kriterlerine göre renal tutulumu olanlardan histopatolojik evreleme için biyopsi alındı. Renal tutulumu olan ve olmayan SLE hastalarının semptom, bulgu ve laboratuvar verileri ayrıntılı olarak irdelenerek gruplar karşılaştırıldı.

Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların cinsiyet dağılımı ve hastalığın başlangıç yaşı benzerdi. Hastalarda en sık artralji (%67.1), halsizlik (%61.4), anemi (%54.3) ve fotosensitivite (%42.9) görüldü. 42 renal tutulumlu hastada en sık evre 3 ve evre 4 lupus nefriti saptandı. Bulantı ve göz tutulumu olan hasta oranı renal tutulumu olan grupta daha yüksekti.

Çalışmamızda sonuç olarak; istatistiksel anlamlılığa ulaşamasa da klinik olarak renal tutulumu olan hastalarda cilt, iskelet-kas sistemi ve konstitüsyonel semptomların daha az olduğu gözlenirken hematolojik ve gastrointestinal sistem tutulumunun daha fazla olduğu gözlemlendi. Dolayısıyla renal tutulumun diğer semptom ve bulgularla bağlantılı olup olmadığı konusunda daha fazla sayıda hastayı içeren çok merkezli prospektif çalışmalar yapılmasının gerekli olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: SLE. Başvuru semptomları. Lupus Nefriti. Organ Tutulumu. Otoantikor.

The Comparison of Lupus Patient's Characteristics with or without Renal Involvement on Administration

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) may have diverse initial clinical findings because of its heterogeneity. Renal involvement (RI) may adversely affect prognosis. In this study, we aimed to retrospectively acquire the admission data of newly diagnosed SLE patients from their medical charts, and compare these data among the patients with or without RI.

The age, sex, clinical and laboratory data of the 70 SLE patients that diagnosed from 1986 to 1999 years were recorded. Kidney biopsy was performed from the patients who have RI according to the American College of Rheumatology criterion. Symptoms, findings and laboratory data of SLE patients with or without RI were examined and compared in detail.

Gender distributions and age of onset were similar in both groups. The most frequently arthralgia (67.1%), fatigue (61.4%), anemia (54.3%) and photosensitivity (42.9%) were seen. Class III and class IV lupus nephritis were most frequently detected in 42 patients with RI. Nausea and eye involvement were higher in the RI group. Although it is not statistically significant; patients with RI have less skin or musculoskeletal involvement and constitutional symptoms, and more hematologic and gastrointestinal involvement. Therefore, we believe that multi-center prospective studies with greater number of patients are required on this subject whether there is a relationship between RI and other signs and symptoms or not.

Key Words: SLE. Symptoms on Admission. Lupus Nephritis. Organ Involvement. Autoantibody.

Geliş Tarihi: 13.12.2011
Kabul Tarihi: 05.04.2012

Dr. Alparslan ERSOY
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Bursa.
Tel.: 0224 295 14 13
e-posta: alpersoy@uludag.edu.tr

Sistemik lupus eritematozus (SLE); patojenik otoantikorlar ve immünkomplekslerin oluşturduğu doku ve organ hasarı ile giden alevlenme ve remisyonlarla seyreden otoimmün, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Başlıca deri, eklem, böbrek, seröz membranlar, kardiyovasküler, hematolojik, immün ve santral sinir sistemleri etkiler. SLE, heterojen karakterde olması nedeni ile farklı klinik bulgularla başlayabilir. Ameri-

can Collage of Rheumatology (ACR) tarafından 1982'de¹ tanıya yönelik malar rash, diskoid rash, fotosensitivite, oral ülser, artrit, serozit, böbrek tutulumu, nörolojik tutulum, hematolojik tutulum, immünojenik bozukluk ve ANA (anti-nükleer antikor) pozitifliğinden oluşan 11 sınıflama kriteri yayınlanmış olup 1997'de revize edilmiştir². SLE tanısı için kriterlerden en az 4'ünün olması gerekmektedir. Renal tutulum prognozu olumsuz olarak etkilemektedir. İlk bulgu olarak görülebilmekle birlikte daha sonra da gelişebilir. Literatüre bakıldığı zaman SLE'li hastalarda klinik semptom ve bulguların sıklığının yaygın olarak araştırıldığı görülmektedir^{3,4}. Ancak, renal tutulumu olan ve olmayan hastalarda diğer sistem tutulumlarının sıklığının farklı olup olmadığı ayrıntılı olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, bu çalışmada, merkezimize başvuran ve ilk kez SLE tanısı konulan hastaların başvuru bulgularının retrospektif olarak incelenmesi ve renal tutulumu olan ve olmayan hasta gruplarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 1986-1999 yılları arasında romatoloji ve nefroloji polikliniklerimize başvuran 80 SLE hastasının tıbbi dosyaları retrospektif olarak incelendi. 10 olgu verileri eksik olduğu için çalışma dışında bırakılmıştır. Geri kalan 70 hastanın başvuru sırasındaki yaş, cinsiyet, hastalığın başlangıç ve tanı tarihi, klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

İdrar sedimentinde hücresel elemanların (eritrosit, lökosit) ve silendirlerin (granüler, tübüler, karışık) görülmesi veya 500 mg/gün üzerinde proteinüri olması ACR kriterlerine göre renal tutulum olarak kabul edilmektedir⁵. Hematüri, piyüri, silendirüri ve/veya proteinürisi olan 42 (5 erkek, 37 kadın) hastaya tanı ve/veya sınıflama amaçlı böbrek biyopsisi yapıldığı saptandı. Hastaların 30'unda hematüri, 27'sinde proteinüri, 23'ünde silendirüri, 18'inde ödem ve 12'sinde periorbital ödem mevcuttu. Lupus nefritinin histopatolojik sınıflaması ilk kez 1974'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılmış olup 2003 yılında International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) tarafından genişletilerek hastalık evreleri standardize edilmeye çalışılmıştır⁶. Biyopsi alınan hastaların renal tutulum dereceleri ISN/RPS histopatolojik sınıflama kriterlerine göre evrelendi (Tablo I). Renal tutulumu olan ve olmayan SLE hastalarının semptom, bulgu ve laboratuvar verileri ayrıntılı olarak irdelenerek gruplar arasında farklılık olup olmadığı karşılaştırıldı.

Çalışmanın analizleri SPSS 16.0 (Chicago, IL) programında yapılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenler ortalama, standart hata, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değiş-

kenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelendi. Test sonucuna göre normal dağılıma uygunluğu gözlemlendiği için gruplar arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız çift örneklem t testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Fisher'in kesin ki-kare testi ve Yates düzeltilmeli ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmada p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo I- Renal biyopsi sonuçları

Evre (n, %)	Sıklığı (n: 42)
Evre 1, Minimal mezangial	1 (2.4)
Evre 2, Mezangioproliferatif	6 (14.3)
Evre 3, Fokal proliferatif	11 (26.2)
Evre 4, Diffüz proliferatif	11 (26.2)
Evre 5, Membranöz	4 (9.5)
Nekrotizan kresentik GN	1 (2.4)
Membranoproliferatif GN	4 (9.5)
Yetersiz materyal	4 (9.5)

GN: glomerülonefrit

Bulgular ve Sonuçlar

Çalışmaya alınan hastaların 64'ü kadın, 6'sı erkeklerden oluşmakta olup hastalık başlangıcında kadınlarda ortalama yaş 28.6 ± 1.4 yıl, erkeklerde ortalama yaş 30.8 ± 7.6 yıl saptandı. Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların cinsiyet dağılımı (Erkek/kadın oranı: 5/37'ye karşı 1/27), başvuru yaşı (28.6 ± 1.7 'ye karşı 34.6 ± 2.6 yıl, $p=0.057$) ve hastalığın başlangıç yaşı (26.5 ± 1.6 'ya karşı 32.2 ± 2.6 yıl, $p=0.060$) benzerdi. Hastalarda ilk başvurudaki semptom ve bulgular Tablo II'de verilmiştir. Konstitüsyonel semptomlar, kas-iskelet sistemi ve kutanöz bulgular renal tutulumu olmayan hastalarda daha sık görüldü, ancak aradaki fark anlamlı değildi. Renal tutulumu olmayanlarda alopesi görülme sıklığı yüksekti ancak aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı (%53.6'ya karşı %28.6, $p=0.064$, Tablo II).

Renal tutulumu olan ve olmayan hastalarda hematolojik sistem değerlendirmesinde gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu ($p>0.05$, Tablo II). Hastalarda ortalama sedimentasyon değeri 69.4 ± 40.1 mm/saat idi. Renal tutulumu olan ve olmayan hastalarda sedimentasyon hızları farklı değildi. Hastaların %25.7'sinde hipertansiyon, %12.9'unda plörezi, %7.1'inde öksürük, %8.6'sında taşikardi, %11.4'ünde perikardiyal effüzyon ve %1.4'ünde ileti problemi olduğu gözlemlendi ve gruplar arasında farklılık yoktu. Gastrointestinal sistem değerlendirildiğinde; 11 hastada (%15.7) karın ağrısı, 5 hastada (%7.2) asit, 10 hastada (%14.3) hepatosplenomegali olduğu görüldü. Renal tutulumu olan hastalarda bulan-tısı olanların sayısı (13'e karşı 3 kişi, $p=0.048$) daha fazlaydı. Tüm gastrointestinal semptomlar değerlendirildiğinde renal tutulumu olanlarda olmayanlara

Lupus Hastalarının Karakteristiklerinin Karşılaştırılması

(%45.2'ye karşı %32.1, $p>0.05$) göre anlamlı bir farklılık yoktu. Tüm hastalar içinde birer olguda konjonktivit, subkonjonktival hemoraji, blefarit ve episklerit olduğu ve bulguların tamamının renal tutulumu olan hastalarda görüldüğü gözlemlendi (%9.5). Çalışmaya alınan hastalarda nörolojik tutulum gözlenmedi. Tüm hastalardaki otoantikör pozitiflikleri Tablo III'te verilmiştir. Bunların renal tutulumu olan ve olmayan hastalardaki dağılımı arasında fark yoktu.

Tablo II- Başvuru semptom ve bulguları

Semptom ve bulgular (n, %)	Toplam (n: 70)	Renal tutulumu olan (n: 42)	Renal tutulumu olmayan (n: 28)	p değeri
Kas-iskelet sistemi semptomları	58 (82.8)	34 (80.9)	24 (85.7)	0.751
Artrit	32 (45.7)	18 (52.9)	14 (50)	0.732
Artralji	47 (67.1)	27 (64.2)	20 (71.4)	0.716
Miyalji	28 (40)	16 (38)	12 (42.8)	0.881
Sabah Katılığı	15 (21.4)	10 (23.8)	5 (17.8)	0.767
Kutanöz bulgular	54 (77.1)	29 (69)	25 (89.2)	0.092
Fotosensitivite	30 (42.9)	16 (38.1)	14 (50)	0.460
Malar rash	28 (40)	15 (35.7)	13 (46.4)	0.517
Alopesi	27 (38.6)	12 (28.6)	15 (53.6)	0.064
Raynaud fenomeni	21 (30)	11 (26.2)	10 (35.7)	0.558
Oral ülser	16 (22.9)	7 (16.7)	9 (32.1)	0.222
Livedo retikularis	12 (17.1)	5 (11.9)	7 (25)	0.201
Palmar eritem	8 (11.4)	3 (7.1)	5 (17.9)	0.252
Periungual eritem	7 (10)	4 (9.5)	3 (10.7)	1.000
Diskoid rash	4 (5.7)	2 (4.8)	2 (7.1)	1.000
Vaskülit	3 (4.3)	2 (4.8)	1 (3.6)	1.000
Splinter hemoraji	1 (1.4)	1 (2.4)	-	1.000
Palpabl purpura	1 (1.4)	-	1 (3.6)	0.400
Konstitüsyonel semptomlar	52 (74.2)	28 (66.6)	24 (85.7)	0.132
Ateş	35 (50)	18 (42.8)	17 (60.7)	0.222
Halsizlik	43 (61.4)	24 (57.1)	19 (67.8)	0.515
Kilo kaybı	29 (41.4)	14 (33.3)	15 (53.5)	0.151
Hematolojik Semptomlar	44 (62.8)	28 (66)	16 (57.1)	0.579
Anemi	38 (54.3)	24 (57.1)	14 (50)	0.732
Lökopeni	24 (34.3)	15 (35.7)	9 (32.1)	0.956
Lenfopeni	20 (28.6)	13 (31)	7 (25)	0.787
Trombositopeni	13 (18.6)	7 (16.7)	6 (21.4)	0.851
Hemolitik anemi	1 (1.4)	-	1 (3.6)	0.400

Tablo III- SLE'li hastalarda otoantikör sıklıkları

Otoantikör (n, %)	Toplam (n: 70)	Renal tutulumu olan (n: 42)	Renal tutulumu olmayan (n: 28)	p değeri
Antinükleer antikör	60 (85.7)	35 (83.3)	25 (89.3)	0.729
Anti-native DNA	40 (58)	24 (58.5)	16 (57.1)	0.805
LE hücresi	16 (22.8)	8 (28.6)	8 (19)	0.523
Romatoid faktör	13 (18.6)	10 (23.8)	3 (10.7)	0.286
SS-A (anti-Ro)	9 (12.9)	4 (9.5)	5 (17.9)	0.468
Anti-ribonükleoprotein	7 (10)	5 (11.9)	2 (7.1)	0.694
SS-B (anti-La)	4 (5.7)	2 (4.8)	2 (7.1)	1.000
Anti-Sm	2 (2.9)	1 (2.4)	1 (3.6)	1.000
ANCA	1 (1.4)	-	1 (3.6)	0.400
Anti-Histon	-	-	-	-

ANCA: anti-nötrofil sitoplazmik antikör

Tartışma

SLE 20-40 yaşlarındaki kadınlarda daha sık (kadın/erkek oranı 8-9/1) görülmektedir^{7,8}. Çalışmamızda kadın/erkek oranı (8/1) ve lupus nefriti olanların yaş ortalaması (28 yıl) literatür ile uyumluydu. SLE'li hastaların %80'inde deri ve mukoz membran tutulumları mevcuttur⁹⁻¹². Cilt tutulumu, klasik fotosensitivite skar ve atrofi ile karakterize lokalize lezyonlara (diskoid lupus) kadar değişen değişkenlik ve çeşitlilikte gözlenebilir¹³. Çalışmamızda hastalarda en sık fotosensitivite gözlemlendi, ancak renal tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo II). Malar rash SLE için patognomonik bir bulgudur. Bir çalışmada aktif SLE'li hastalarda; cilt lezyonu olanların %50-100'ünde, cilt lezyonu olmayan ancak güneşe maruz kalanların %73-90'ında ve cilt lezyonu olmayan ve güneşe maruziyeti olmayanların %26-92'sinde görüldüğü bildirilmiştir¹⁴. Kronik diskoid lupus lezyonları SLE'li hastalarda %25'e varan sıklıkta gözlenebilirken SLE'nin diğer klinik özelliklerini göstermeyen hastalarda da ortaya çıkabilir¹⁵. Vazospastik bir süreç olan raynaud fenomeni SLE'li hastaların yaklaşık %15-30'unda gözlenir¹⁶. Hastalarımızda cilt tutulumunun sık olduğu görüldü. Bununla birlikte renal tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre daha az sıklıkta cilt lezyonu olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlemlendi (Tablo II).

Artrit ve artralji SLE hastalarında %95'e varan sıklıkta gözlenir^{17,18}. Miyalji veya kas güçsüzlüğü SLE'li hastalarının yaklaşık %70'inde görülür ve sıklıkla doktora başvuru sebebinin oluşturur¹⁹. Hastaların yaklaşık %61'i fibromiyalji benzeri semptomlar gösterebilir²⁰. Çalışmamızda renal tutulumu olan ve olmayan hastalarda artrit, artralji, miyalji ve sabah katılığı görülme sıklığı benzerdi (Tablo II).

Halsizlik SLE hastalarında %80-100 sıklıkta görülür. Çoğunlukla en rahatsız eden semptomdur ve egzersiz intoleransına eşlik eder. Hastalık aktivitesine işaret eden diğer ölçütlerle açık bir korelasyon göstermez^{21,22}. Hastalık aktivitesi dolayısıyla yükseldiği düşünülen ateş SLE hastalarının %50'sinde görülür⁴. Konstitüsyonel semptomlar, renal tutulumu olmayanlarda daha sık görülmesine rağmen aradaki fark anlamlı değildi (Tablo II).

Anemi hastalık sürecinde birçok SLE hastasını etkiler^{23,24}. SLE'de sıklıkla bulunan lökopeni hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Özellikle aktif hastalığı olan SLE hastalarının yaklaşık %20'sinde lenfopeni saptanırken, yaklaşık %50'sinde lökopeni (<4500/ μ L) olduğu gözlemlenmiştir^{23,25}. Çalışmamızda hematolojik tutulum renal tutulumu olanlarda daha sık görülse de aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi (Tablo II).

SLE hastalarının %25-40'ında gastrointestinal sistem şikâyetleri görülmektedir^{3,26}. Özofagus hastala-

rın %1.5-25'inde tutulmuştur²⁷. Özofageal hipomotiliteye bağlı görülen disfaji en sık şikâyet sebebi olan semptomdur. SLE hastalarında %30'a varan sıklıkta bulantı ve kusmanın eşlik ettiği karın ağrısı görülmektedir²⁶. SLE hastalarında %50'ye varan sıklıkta hepatomegali bildirilmektedir²⁸. Çalışmamızda hastaların tüm gastrointestinal semptomları değerlendirildiğinde renal tutulumu olanlarda olmayanlara göre anlamlı bir farklılık yoktu. Sadece renal tutulumu olan hastalarda bulantısı olanların sayısı daha fazlaydı.

SLE'de klinik ve laboratuvar bulgular genel olarak histopatoloji ile uyum göstermekle birlikte, bu her zaman doğru olmayabilir. Güllülü ve ark.²⁹ 42 SLE hastasının renal biyopsi sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında; >0.5 gr/gün proteinüri, idrar sedimentinde hematüri ya da silendirüri, serum üre ve kreatinin değerlerinde yükseklik veya kreatinin klerenslerinde azalma olmayan 6 kadın olgularında histopatolojik incelemede lezyonlar (1'inde evre I, 4'ünde evre II ve 1'inde evre IV) olduğunu bildirmişlerdir. Diğer birçok seride de klinik olarak renal tutulumu gösterecek bulgu olmaksızın renal biyopsi uygulanan olgularda çoğu evre II veya III olmak üzere %15-35 oranında sessiz (silent) lupus nefritine rastlanmaktadır⁷. Bu nedenle birçok araştırmacı, erken ve etkili tedavi ile düzeltilebilecek lezyonları yakalamak için her lupus olgusuna³⁰, bir grup araştırmacı ise eklem ve deri dışında diğer sistemleri tutan aktif lupusu olan ya da lezyonların daha gizli seyredebileceği özellikle 30 yaş altındaki olgulara renal biyopsi önermektedir⁷. Yapılan çalışmalarda lupus nefritli olguların %12-46'sı evre II (ortalama %20), %10-41'i evre III (ortalama %25), %16-64'ü evre IV (ortalama %37) ve %7-35'i evre V (ortalama %13) olarak bildirilmektedir^{7,31,32}. Çalışmamızda olgularımızda en sık evre III ve IV lupus nefriti olduğu gözlemlendi. Renal tutulum bulgusu olmadıkça her olguya biyopsi yapılmadığı için evre I lupus nefritli hasta oranımız daha düşük bulunmuş olabilir.

Birçok çalışmada serum kompleman düzeylerinin hastalığın şiddeti ve histopatolojik evresi ile anlamlı derecede ilişkili olduğu ve bu olgularda anti-dsDNA antikörlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir^{7,31,32}. Çalışmamızda renal tutulumu olan ve olmayan hastaların otoantikör pozitiflikleri açısından anlamlı farklılık olmadığı gözlemlendi (Tablo III).

SLE hastaları genellikle aktif klinik sistemik bulgular ile hekime başvurumaktadırlar. Bu nedenle renal tutulum bulguları olmamasına rağmen, renal biyopsi yapılmadan hastalar tedavi edilmektedir. Çalışmamıza benzer şekilde renal tutulumu olan ve olmayan hastaların başvuruda klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırıldığı çalışmalar yetersizdir. Üçüncü basamak bir merkez olmamız ve renal tutulum bulgusu olmayan hasta başvuru oranımızın düşük olması nedeniyle, çalışmamızda renal tutulumu olmayan hasta sayımız nispeten düşüktü. Bu durum çalışma sonuçlarımızı

sınırlamış olabilir. Sonuç olarak; klinik olarak renal tutulumu olan hastalarda cilt, iskelet-kas sistemi ve konstitüsyonel semptomların daha az, hematolojik ve gastrointestinal sistem tutulumunun daha fazla olduğu gözlemlendi, ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Dolayısıyla renal tutulumun semptom ve bulgularla bağlantılı olmadığı görüldü. Bu konuda daha fazla sayıda hastayı içeren çok merkezli prospektif çalışmalar yapılmasının gerekli olduğu kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
3. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:917-32.
4. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003;82:299-308.
5. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine* 1993;72:113-24.
6. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30.
7. Hill GS. Systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue diseases. In: Heptinstall RH (ed). *Pathology of the Kidney*. Boston: Little, Brown and Company; 1992. 839-906.
8. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 1990;33:37-48.
9. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin* 2002;20:373-85.
10. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:365-81.
11. Callen JP. Cutaneous lupus erythematosus: a personal approach to management. *Australas J Dermatol* 2006;47:13-27.
12. Lin JH, Dutz JP, Sontheimer RD, Werth VP. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:85-106.
13. Callen JP, Kulick KB, Stelzer G, Fowler JF. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical, serologic, and immunogenetic studies of forty-nine patients seen in a nonreferral setting. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1227-37.
14. Mutasim DF, Adams BB. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:803-22.
15. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:55-64.
16. Kammer GM, Soter NA, Schur PH. Circulating immune complexes in patients with necrotizing vasculitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1980;15:658-72.

Lupus Hastalarının Karakteristiklerinin Karşılaştırılması

17. van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998;57:540-4.
18. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:495-506.
19. Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory. *Pain Med* 2003;4:39-50.
20. Buskila D, Press J, Abu-Shakra M. Fibromyalgia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical implications. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;25:25-8.
21. Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1249-54.
22. Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *J Rheumatol* 2005;32:1699-705.
23. Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993;7:199-207.
24. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006;65:144-8.
25. Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1991;80:605-12.
26. Zizic TM, Classen JN, Stevens MB. Acute abdominal complications of systemic lupus erythematosus and polyarteritis nodosa. *Am J Med* 1982;73:525-31.
27. Gutierrez F, Valenzuela JE, Ehresmann GR, Quismorio FP, Kitridou RC. Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue diseases and systemic lupus erythematosus. *Dig Dis Sci* 1982;27:592-7.
28. van Hoek B. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* 1996;48:244-53.
29. Güllülü M, Aktaş N, Ersoy A ark. 42 sistemik lupus eritematozuslu olguda klinikopatolojik korelasyon. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji Romatoloji Dergisi* 2003;3:59-65.
30. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987;83:877-85.
31. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:213-42.
32. Mitjavila F, Pac V, Moga I, et al. Clinicopathological correlations and prognostic factors in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:625-31.

