



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTAMATOZUS HASTALARINDA KLİNİK VE
LABORATUVAR VERİLERİN GERİYE DÖNÜK ANALİZİ

Dr. Nermin KENİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2012



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTAMATOZUS HASTALARINDA KLİNİK VE
LABORATUVAR VERİLERİN GERİYE DÖNÜK ANALİZİ

Dr. Nermin KENİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Kamil DİLEK

BURSA- 2012

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
1. Sistemik Lupus Eritamatozus.....	2
1.1. Tarihçe.....	2
1.2. Epidemiyoloji.....	3
1.3. Etyoloji ve Patogenez.....	3
1.4. Klinik Bulgular.....	7
1.5. Sınıflandırma Kriterleri.....	17
1.6. Aktivasyon İndeksleri.....	17
1.7. Laboratuvar.....	18
1.8. Tedavi.....	20
1.9. Prognoz.....	28
Gereç ve Yöntem.....	30
Bulgular.....	31
Tartışma ve Sonuç.....	43
Kaynaklar.....	53
Teşekkür.....	60
Özgeçmiş.....	61

ÖZET

UÜTF Nefroloji/Romatoloji Bilim Dalı' nda Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE) tanısı ile izlenen olgularda klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük irdelleyerek, bunların birbirleri ve Lupus Nefriti başta olmak üzere morbidite ve mortalitesi yüksek olan organ tutulumları ile ilişkisini değerlendirmek. İleri yaş başlangıçlı lupus (İYBL) hastalarında klinik ve laboratuvar verilerini karakterize etmek.

UÜTF Romatoloji/ Nefroloji Bilim Dalı' na 1980-2010 yılları arasında başvuran, ACR kriterlerine göre SLE tanısı konarak izlenen 180 olgunun üniversitemiz arşivinde kayıtlı bulunan dosyalarına ulaşılmış; yaş, cinsiyet, hastalık yaşı, UÜTF' de takip süresi, aktivasyon süreleri, mevcut tedavileri, klinik bulgular ve laboratuvar bulguları geriye dönük analiz edilmiştir. Dosyaların incelenmesinde tanı sırasındaki bilgiler dikkate alınarak veriler elde edilmiştir.

Laboratuvar ve klinik bulguların, Lupus Nefriti olan ve olmayan olgular arasındaki karşılaştırılmasında; ortalama hastalık yaşı, takip süresi, sedimentasyon değerleri ve aktivasyon göstergelerinin Lupus Nefriti olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Klinik ve laboratuvar veriler arasında da anlamlı birliktelikler görüldü. İYBL hastalarında Lupus Nefrit sıklığının ve ateş, malar raş gibi aktif hastalığa eşlik eden bulguların sıklığının azaldığı görüldü.

SLE tanılı hastaların tanı ve takibinde olduğu kadar, mortalitesi yüksek organ tutulumlarının izlemi ve tedavi planının efektif yapılabilmesi için klinik ve laboratuvar verilerin dikkatli irdelenmesinin önemi büyüktür. İYBL hastalarının karakteristiklerinin farklı olduğunu bilmek hastalık yönetiminde önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Sistemik Lupus Eritamatozus, klinik veriler, laboratuvar veriler, Lupus Nefriti. İYBL hastalığı.

SUMMARY

Retrospective Analysis of Clinic and Laboratory Findings in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

The aim of this retrospective study is, to find any relationship between clinic, laboratory findings and affected organ systems in patients who were followed by UÜTF Nephrology/ Rheumatology Science with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and to show characteristics of older age onset of SLE patients.

We collected the file informations of 180 patients who were treated and followed during 1980-2010 years in UÜTF Romatology/ Nephrology Science by using of archives data. We analized patient's age, illness age, sex, following times in UÜTF, mean activation times, present medications of patients, clinic and laboratory findings carefully. The data at the time of diagnosis was used in the study.

While the comparison clinic and laboratory findings in patients with SLE, we found that mean illnes age, time of following up, sedimentation rate and activation signs were meaningfully higher in that grup with Lupus Nephritis. Also meaningful cooperations were established between clinic and laboratory findings. We saw a lower frequency of Lupus Nephritis in older age onset of SLE patients; similar to malar rash and fewer who are the signs of active illness.

The importance of carefully researching the clinic and laboratory findings is great in both diagnosis of the disease and determining of affected organ systems; so than deciding of the spesific treatment and following strategies can be done more effective. Also having the knowledge of differences of characteristics in older age onset of Lupus is important to manage the disease correctly.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, clinic data, laboratory data, Lupus Nephritis, older age onset of Lupus

GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE); patojenik otoantikolar ve immun komplekslerin oluşturduğu doku ve organ hasarı ile giden heterojen, multisistemik, kronik, otoimmun, inflamatuvar bir hastalıktır. Etkilenen organlar başlıca; deri, eklem, böbrek, santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, serozal membranlar, hematolojik ve immun sistemden oluşmaktadır. Hastalık, etkilenen bireylerde alevlenme ve remisyonlarla seyir göstermektedir (1).

Hastalığın etyolojisi net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, inflamatuvar yanıtı açan genetik, hormonal ve çevresel faktörler etyolojide rol oynamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, apoptotik yollarda yer alan çeşitli moleküllerin özellikle *Fas* veya *fibroblast associated* (Fas) ve Fas'ın çapraz bağlantılı formu (Fas ligand, FasL) ile ilgili sinyal defektlerinin otoimmun hastalık patogenezindeki rolü önem kazanmıştır. Çalışmalarda farelerde Fas ligandının defektif ekspresyonunun sistemik otoimmunitiye ve lenfoproliferasyona neden olduğu gösterilmiştir. Fas veya Fas ligandı olmayan farelerde, apoptozis yolağında T hücre apoptozisi gerçekleşmemekte ve T hücre aktivasyonu, onu izleyen B hücre aktivasyonu ve Th2 sitokinlerin (IFN- γ ,IL-4,IL-10) ekspresyonu, otoimmunitiye ve immun aracılıklı hasara yol açmaktadır (2-4).

Böbrek tutulumu, önemli morbidite ve mortalite nedeni olup kötü prognozla ilişkilidir. Genellikle tanıdan sonra ilk 5 yılda görülmekte olup, çalışmalarda sıklığı %30-90 arasında bildirilmiştir. American Collage of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre tanıdan 5 yıl sonra renal tutulum görülme insidansı %60 olarak belirtilmiştir (5). Tanı anında üriner anormallikler hastaların yaklaşık %50' sinde mevcut olup hastalığın seyri boyunca olguların yaklaşık %75' inde görülmektedir (6).

Lupus Nefritli olgularda spesifik tedavi ve tedavide yeni ajanların devreye girmesi ile hastalık surveyinde son 40 yıl içinde ilerleme gözlenmiştir. 1950' li yıllarda 5 yıllık survey hemen hemen %0 iken, 1990' lı

yıllarda bu oran %83-92 civarına yükselmiş, 10 yıllık survey ise %74-84 civarında görülmüştür. İtalya'da 659 lupus nefritli hasta ile yapılan retrospektif çalışmada diyalizsiz renal surveyin tanıdan sonraki 10 yıllık süreçte yaklaşık %80 olduğu görülmüştür (7-8).

Çalışmamızda; SLE' de önemli morbidite ve mortalite göstergesi olan organ tutulumları ile klinik ve laboratuvar veriler arasındaki ilişkiyi, bunlardan en önemlisi olan renal tutulumun ve renal alevlenmelerin klinik ve laboratuvar ile ilişkisini irdelemek, Lupus Nefritli olgularda tedaviye alınan yanıtı değerlendirmeyi amaçladık. UÜTF Romatoloji/ Nefroloji Bilim Dalı' na 1980-2010 yılları arasında başvuran olgulardan, SLE tanısı konarak izlenen 180 hasta çalışmaya dahil edildi.

1. Sistemik Lupus Eritamatozus

Sistemik lupus eritamatozus; hücre nükleus elemanlarına karşı antikor yapımı ile karakterize, çeşitli organ kapillerlerinde immunkomplekslerin ve patojen otoantikörlerin çökmesi sonucunda oluşan immun hasarla klinik prezentasyon gösteren, henüz nedeni tam olarak anlaşılamamış otoimmun, kronik, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır. Çok hafif formdan, önemli morbidite ve mortalite ile seyreden major organ tutulumları ve sistem tutulumlarına kadar giden geniş bir spektrum gösterir. Hastalık, alevlenme ve remisyonlarla seyreder (9,10,15).

1.1.Tarihçe

M.Ö 400 yılında Hipokrat tarafından SLE ile ilgili olabilecek kırmızı deri lezyonlarından söz edildikten sonra, M.S 1200 yılında SLE' nin ilk tanımı yüzde kırmızı ülserasyon şeklinde olmuştur; bu lezyona lupus=wolf (kurt) adı verilmiştir. 1800 yılında İngiliz dermatolog Dr. Willan, cilt hastalıklarına lupusu tedavisi olmayan yıkıcı bir hastalık olarak tanımlayıp dahil etmiştir. 1875 yılında SLE' yi ilk tanımlayan kişi olarak kabul edilen Dr. Kaposi, lupusun ciltteki döküntüler yanında tehlikeli yapısal semptomlara yol açtığını belirtmiştir. Kaposi, aynı zamanda yüzdeki kelebek raşı ilk açıklayan kişidir. 1885-1903 yılları arasında Sir William Osler, SLE' nin cilt tutulumu olmaksızın

kalp, akciğer, beyin, eklem, böbrek ve mide ile ilgili semptomlara yol açtığını vurgulamıştır. 1920-1930' lu yıllarda New York' da Mt. Sinai hastanesinde patologlar tarafından SLE' nin kalp tutulumu için patognomonik olan Libman-sacks endokarditi tanımlanmıştır. 1948' de Mayo klinikte, SLE teşhisinde hızlı bir yöntem olan beyaz kan hücrelerinde LE fenomeni' nin bulunması SLE' nin otoimmün bir hastalık olabileceğinin ilk göstergesi olmuştur. 1950' li yıllarda floresan testlerinin geliştirilmesiyle SLE' li hastaların %95' nde anti-nukleer antikor (ANA) pozitifliği saptanmıştır, kortikosteroidler ilk defa SLE' nin semptomlarının tedavisinde kullanılmıştır. 1960' lı yıllarda SLE teşhisi kolaylaşmış ve ilaçlar tedavide bilinçli kullanılmaya başlanmıştır. 1982' de American Collage of Rheumatology tarafından SLE sınıflama kriterleri tanımlanmış, 1997 yılında güncellenmiştir. 2004 yılında 10 Mayıs, Dünya Lupus Günü olarak kabul edilmiştir (11).

1.2. Epidemiyoloji

Hastalık insidansı ve prevelansı ırk ve coğrafyalar arası farklılık göstermekte olup siyah ırkta beyazlardan daha sık görülmektedir, Avrupa ve Avustralya' da Amerika' ya göre daha sık görülen hastalığın, Avrupa' da en yüksek prevelansı İsveç, İspanya ve İzlanda' da gözlenmiştir (12).

SLE her yaşta ve her cinste görülebilmesine rağmen 20-40 yaşları arasında ve kadınlarda daha sıktır, özellikle doğurganlık çağındaki kadınların hastalığıdır. Sıklıkla 15-35 yaşlarında tanı konur. Yetişkinlerde kadın erkek oranı 8-13/1' iken çocuklarda 1.4-5.8/1, ileri yaşlarda ise 2-3/1' dir (1). Prevalans 100.000 kişide 4- 250 arasında değişmektedir. İnsidansın ise 100.000 kişide 15-50 arasında olduğu bildirilmektedir (13).

Hastalığın daha iyi tanınması ve laboratuvar olanaklarının gelişmesi ile sıklığı giderek artmaktadır. Şehirlerde kırsal kesimden daha sık görülmektedir (14).

1.3. Etyoloji ve Patogenez

1.3.1. Genetik faktörler

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi SLE gelişiminde de çok sayıda gen rol oynar (16,17). Monozigot ikizlerde hastalığın dizigotlara göre

10 kat fazla görülmesi, birinci derece akrabalarda daha sık olması, genetik faktörlerin etyolojide belirleyici olduğunu gösterir (18,22).

Monozigot ikizlerde en yüksek konkordansın %58 olması, genetik faktörler yanında çevresel faktörlerin de rol oynadığını gösterir (20).

6. kromozom üzerindeki MHC-klass 2 genleri (17. kromozom üzerindeki HLA antijenleri ile benzer) ve diğer bazı kromozomların ilgili bölgelerinin hastalığa zemin hazırladığı bilinmektedir (23-31). Fas ve Fas-ligand' ı kodlayan genlerdeki anormallikler (mutasyonlar) apoptozis yolağını bloke etmekte ve otoreaktif T ve B hücre aktivasyonu, poliklonal B hücre proliferasyonuna yol açmaktadır (32-34).

Farklı etnik gruplarda sorumlu genler farklılık göstermektedir.

Hastalıkla ilişkili HLA genotiplerinin SLE gelişiminde, diğer otoimmün hastalıklardan Ankilozan spondilit, Romatoid artrit ve Tip 1 diyabetes mellitus' da rol oynayan genler kadar güçlü olmadığı gözlenmiş (35).

Erken kompleman ürünlerinin (C1q, C2, C4) homozigot eksikliği veya inhibitör varlığı SLE için yüksek risk oluşturur. Bu proteinlerin tama yakın eksikliği SLE hastalarının %5' nde görülmüştür. Yapılan retrospektif çalışmalarda SLE grubunda C4 gen anormalliği %50 iken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran %15 düzeyinde saptanmıştır (36-39).

1.3.2.Çevresel faktörler

SLE hastalarının çoğunda güneş ışığına maruz kalma ile hastalığın alevlendiği görülmüştür. Ultraviyole ışınları, timin dimerlerinin oluşumunu artırıp DNA' yı daha immunojenik hale getirmektedir, ayrıca keratinositlerde apoptozisi indüklemektedir (40,41). Apoptozis sırasında nükleer ve sitoplazmik DNA ve RNA protein antijenlerin hücre yüzeyine hareketi, membran fosfolipidlerinin hücre yüzeyinde antijen olarak sunulduğu, hücre içi proteinlerin modifikasyonu ile daha antijenik hale geldiği görülmüş (41,42). Ayrıca ultraviyole ışınları ile hasar gören hücrede sentezi artan heat-shock proteinleri (HSP), otoreaktif T hücre aktivasyonunda rol oynar (43).

Enfeksiyonların SLE oluşumunda ve hastalık aktivasyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Bakteriyel lipopolisakkaritlerin hastalıklı farelere enjeksiyonunun hastalığı alevlendirdiği gösterilmiş (44). Yapılan bir

çalışmada SLE tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık persistan BK polyoma virüs saptanmış (45). Çocuklarda yapılan başka bir çalışmada hastalıklı grupta sağlıklı gruba göre daha sık Epstein-barr virüs (EBV) enfeksiyonu görüldüğü saptanmış (46).

Bazı ilaçlar SLE benzeri tabloya yol açmaktadır; hidralazin, prokainamid, izoniazid, hidantoin, klorpromazin, metildopa, d-penisillamin, minosiklin başlıcalarıdır. İlaç ilişkili lupus hastalığı gerçek lupusdan farklılık gösterir. Başlıca artrit, serozit, halsizlik ile klinik prezentasyon gösterirken nefrit tablosu ve santral sinir sistemi (SSS) hastalığı nadirdir. Klinik bulgular ilacın bırakılmasından sonra birkaç haftada geriler ve ilaç tekrar alınmadıkça nüks etmez. Bütün hastalarda antinükleer antikor (ANA) pozitifliği görülürken, bazılarında anti-histon antikor pozitifliği görülür (47).

Genetik yatkınlığı olan kişilerde diyetin de hastalık gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Aromatik aminoasit içeren sebzeler, doymuş yağdan zengin gıdalar, yüksek kalorili diyet ve kilo alımı suçlanan faktörlerdir (48-52).

1.3.3.Hormonal faktörler

Hastalığın diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda daha sık görülmesinde; sex hormonlarının metabolizmasındaki anormallikler rol oynar. SLE' li kadın ve erkeklerde testosteron metabolizmasında artış olup serumdaki düzeyinde azalma görülür, ayrıca östrojen C-16 pozisyonunda hidroksillenip, yüksek östrojenik aktiviteye sahip 16 (OH)' li metabolitlerinde artışa zemin hazırlar (53). Östrojen; B hücrelerinin antikor yapımını ve T hücrelerinin antijenik uyarıya yanıtlarını artırır. Androjenler ise immun yanıtı baskılayıcı özelliğe sahiptir (54,55).

Çalışmalarda; postmenapozal hormon replasman tedavisi alan kadınlarda tedavi almayan gruba göre hastalık gelişimi için artmış risk görülürken, yine östrojen içerikli oral kontraseptif kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre artmış risk görülmüş (56,57). Prolaktin düzeyi hastaların bir kısmında yüksek bulunmuş olup hastalık aktivitesini artırabileceği düşünülmüştür (58).

1.3.4. İmmunolojik faktörler

SLE patogeneğinde T ve B lenfositlerin poliklonal hiperaktivitesi ve bu aktivitenin yetersiz kontrolü sonucu gelişen immün yanıt rol oynar. SLE' de apoptozis mekanizması uyarıcı faktörlerle hızlanmış olsa da apoptotik hücrelerin temizlenmesinde kısmi yetersizlik veya temizlenme işlemi sırasındaki mekanizmalarda patoloji söz konusudur. Homozigot veya fonksiyonel C1q eksikliği bu duruma yol açabilir (59,60).

Antijen sunucu hücre (APC) ve antikor sentezleyen plazma hücrelerinin prekürsörü olarak bilinen B lenfositlerin fonksiyonlarındaki anormalliklerin hastalık gelişiminde büyük rolü vardır (61);

- Polireaktif otoantikor sentezleyen hücrelerin sağlıklı popülasyonda olduğu gibi temizlenemeyip sebat ettiği, B hücre aktivasyonunun artışı ile hücre yüzey proteinlerinin ligasyonunun arttığı, inhibitör sinyal yolağının fonksiyonunun bozulduğu, immün yanıtta önemli olan sitokinlerin sentez ve fonksiyonlarının arttığı bildirilmiştir (62).

- SLE' de otoreaktif B hücrelerinde apoptozis fonksiyonunun bozulmasıyla otoantikor üretimi ve otoimmünite artar. Fas veya Fas-ligand genlerinde meydana gelen mutasyonlar apoptozisde defekte yol açmaktadır. Bildirilen sporadik Fas ve Fas-ligand mutasyonu olan olgularda lupus benzeri tablo bildirilmiştir (63). Östrojen veya prolaktin ile yapılan hormonoterapi ile anti-apoptotik özellikte olan Bcl-2 proteini ekspresyonunda artış ve otoreaktif B hücrelerinde apoptozisde bozukluk görülmüştür (64,65).

SLE' de IL-6, IL-10 gibi proinflatuar sitokinleri sentezleyen hücrelerde artış mevcuttur, B hücre yüzeyindeki IL-6 reseptörleri de artar (67). IL-6, B lenfositlerden IgG ve anti-DNA-IgG sentezini artırır. IL-10' nun immunsupresif etkisinin de olduğu bildirilmiştir (67,68).

Olgularda total T lenfosit sayısının antilenfosit antikorların (ALA) etkisiyle azaldığı gözlenmiştir (69,70). ALA, spesifik olarak CD4 + T lenfositleri etkileyerek düzeyini azaltır. ALA düzeyi yüksekliği hastalık aktivasyonu ve lenfopeni ile yakından ilişkilidir (71,72). Birbaşka T hücre alttipi olan naturel killer hücreler (NK hücre) de periferik kanda azalmış görülebilir (73,74).

Hastalık gelişiminde; otoantikor sentezleyen B hücrelerine yardım edip onları yönlendiren T hücrelerinin katkısı gereklidir ve dışlanamaz. T hücre aktivasyonu ile birlikte, hücre yüzeyinde MHC-klass II moleküllerinin, IL-2 reseptörlerinin ve TNF reseptörlerinin sentezinde artış bildirilmiştir (75-79).

İmmunkompleksler (İK) dolaşımında özellikle eritrositler üzerindeki kompleman reseptörlerinde taşınmaktadır. SLE' li hastalarda eritrositler üzerindeki reseptör sayısında azalma olur, böylelikle İK' in mononükleer fagositer sisteme transportu engellenir, serumda düzeyi artan İK çeşitli dokuların kapillerlerinde birikerek immun hasara yol açar (39).

Tablo-1: SLE' de klinik bulgular ile otoantikorlar, İK ve T hücrelerinin ilişkisi.

Klinik	Otoantikor	İmmunkompleks	T hücreleri
Nefrit	Anti-dsDNA	+	+
	Anti-Ro		
	Anti-C1q		
	Ids 16/6, 3I and GN2		
Artrit	?	+	+
Dermatit	Anti-Ro		+
	Anti-dsDNA		
	Id 16/6		
Vaskülit	Anti-Ro	+	+
Santral sinir sistemi	Anti-ribozomal P	+	
	Antinöronal		
	Anti-NR2		
Hematolojik sistem			
Lenfopeni	Antilenfosit		
hemoliz	Antieritrosit		
Trombositopeni	Antiplatelet	+	
Antifosfolipid sendrom	Clotting		
abortus	Antifosfolipid		
Neonatal lupus	Anti-Ro		
Sicca sendromu	Anti-Ro		+

ANA: antinükleer antikor; anti-dsDNA: anti-çift sarmallı DNA.

Clinical Features and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus Ioannis O. Tassioulas; Chapter 75

1.4. Klinik Bulgular

SLE; birçok doku, organ ve sistemi etkileyen heterojen, multisistemik bir hastalık olup başlıca deri, eklem, böbrek ve serozal membranları tutar.

1.4.1. Konstitüsyonel Semptomlar

Halsizlik, yorgunluk, ateş, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar hastalığın öncü semptomlarıdır ve genellikle aktif sistemik hastalığa eşlik ederler.

1.4.2. Mukokutanöz Bulgular

SLE; fotosensitivite, malar raş, diskoid raş, raynaud fenomeni, akral siyanoz, periungual eritem, livedo retikularis, alopesi ve makülopapüler döküntü gibi cilt bulguları yönünden zengin bir hastalıktır (80).

SLE' de en sık görülen lezyon, malar raştır. Malar raş; malar bölgelerde kelebek benzeri, simetrik, burun sırtına yayılan, nazolabial sulkusları açık bırakan eritemdir ve sınıflandırma kriterlerine de alınmıştır. Malar raş skar bırakmaz. Diffüz ya da yamalı tarzda alopesi, aktif hastalığın tipik bulgularından birisidir. Nadir görülen overlap sendromlarına sklerodaktili ve telenjektazi de eşlik edebilir.

Diskoid lezyonlar morbidite ve mortaliteye yol açmasa da diğer deri lezyonlarından daha kötü görünüme neden olur. Diğer tarafta hayatı tehdit edici olan hastalık alevlenmesinde palmo-plantar yerleşimli, immunkompleks birikimi ile oluştuğu düşünülen Osler's nodülleri ve Janeway lezyonları görülebilmektedir (80-81).

1.4.3. Kas-İskelet Sistemi Bulguları

SLE'de en çok tutulan sistemdir. Genellikle iki taraflı, simetrik ve sabah tutukluğunun eşlik ettiği artrit vardır. Artrit, genellikle poliartiküler, simetrik, gezici karakterde ve non erozivdir (82). En sık el küçük eklemleri, el bilekleri ve dizler tutulur (80).

Eklem dışı nedenlere bağlı olarak ellerde kuğu boynu deformitesi ve ulnar deviasyon gibi deformiteler gelişebilir. Bir ya da iki eklem tutulumunda avasküler nekroz veya septik artrit düşünülmelidir. SLE' de seyrek olarak cilt altı nodülleri, karpal tünel sendromu ve baker kisti gelişebilir (82).

Hafif şiddette miyozit ve miyalji bazı hastalarda bulunabilir. Kortikosteroid kullanımına bağlı proksimal kas güçsüzlüğü ve antimalaryal ilaçlara bağlı vaküolar myopati görülebilir (81).

Fibromiyalji, SLE' de sık gözlenen bir durumdur. Hastalık fibromiyalji ile karıştırılabilecek yaygın ağrılarla başlayabileceği gibi, % 20 kadar olguda, ikinci bir patoloji olarak fibromiyaljiye eşlik edebilir (82).

1.4.4. Vasküler Lezyonlar

Vaskülit, SLE hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedenidir. SLE' li hastalarda vaskülitik deri lezyonları (purpura, tırnak dibi enfarktı, ürtikeryal vaskülit, livedo retikularis) oluşabileceği gibi, poliarteritis nodoza tipinde vaskülit, mezenterik enfarkt ya da santral sinir sistemi gibi sistemik tutulumlar gözlenebilir (81).

1.4.5. Kardiyovasküler Bulgular

Yapılan çalışmalarda 30' lu ve 40' lı yaşlardaki kadın hastalarda, kendi yaş ve cinsiyetindeki kontrol gruplarıyla kıyaslandığında koroner arter hastalığı (KAH) riskinin % 50 oranında arttığı saptanmıştır (81,83). Aterosklerozun nedeni açık değildir. Steroid kullanımı ve buna sekonder gelişen hiperlipidemi, renal tutulum, hipertansiyonun yanısıra damarlarda biriken immünkomplekslerin oluşturduğu inflamasyona bağlı olarak aterosklerozun gelişebileceği belirtilmiştir (84).

Perikardit en sık görülen kardiyak tutulum şeklidir. Asemptomatik olabildiği gibi, nadiren tamponad veya konstrüktif perikardit görülebilir. Perikardiyal sıvı, SLE' nin pulmoner tutulumundaki plevral sıvıya benzer özellikler gösterir.

Miyokardit, miyokardite bağlı aritmi, ileti defektleri, kapak lezyonları (en sık mitral kapak), endokardit, koroner arter tutulumları olabilir. Libman Sacks endokarditi SLE için tipiktir, postmortem incelemelerde % 15-60 arasında bildirilmiştir (81).

1.4.6. Pulmoner Bulgular

SLE' de plevra ve akciğer tutulumu sıktır. En sık plörezi gözlenir. Plevral hastalık değişik serilerde % 30-60 arasında rapor edilmiştir (81).

Plörezi, tek ya da iki taraflı olabilir. Plevral sıvı eksuda karakterindedir. Sıvıda, ANA pozitif olabilir ve kompleman değerleri düşüktür. SLE' de nefrotik sendroma (NS) veya konjestif kalp yetmezliğine (KKY) bağlı transuda tarzında plevral sıvı da gözlenebilir.

Lupus pnömonisi, alveolar hemoraji, pulmoner emboli ve pulmoner hipertansiyon diğer pulmoner tutulum şekilleridir. Akut lupus pnömonisinde prognoz kötüdür ve mortalite yaklaşık % 50' dir. Ateş, öksürük, hemoptizi, dispne ve radyolojik olarak interstisyel infiltrasyonlar ile karakterize bir tablodur. Klinik olarak pnömoniden ayırt edilmesi zordur (81).

2.1.4.7. Hematolojik Bulgular

Anemi, lökopeni, trombositopeni, lenfopeni, pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem anormallikleri SLE' de sık görülen bulgulardandır.

Anemi olguların % 80' inde saptanmaktadır. Anemi nedenleri başlıca; kronik hastalık, demir eksikliği anemisi, böbrek yetmezliği, otoimmün hemolitik anemi, myelodisplazi, myelofibroz, hipersplenizm ve ilaçlar olarak sayılabilir (80,86).

Lökopeni ve lenfopeni, sık görülen bulgulardır. Hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara bağlı olabilir. Eğer hastalar immunsupresif tedavi almıyorsa lenfopeni immünolojik aktiviteye bağlıdır (80). Olguların yaklaşık %50' sinde özellikle aktif hastalığı olanlarda 4500' ün altında lökosit değeri bildirilmiştir. Ciddi lökopeni (nötrofil sayısı: < 500) nadirdir. Lenfopeni (lenfosit sayısı: < 1500) olguların %20' sinde bildirilmiştir, aynı zamanda serumda T lenfositlere karşı oluşan sitotoksik antikör düzeylerinde artış saptanmıştır (80,86).

Lökositoz; enfeksiyon veya steroid kullanımını yansıtır (82).

Trombositopeni, sistemik hastalığın bir parçası veya izole bir bulgu olarak ortaya çıkabilir. Gelişiminde; immun aracılıklı yıkım, mikroanjiopatik hemolitik anemi (MAHA), hipersplenizm ve tedaviye bağlı kemik iliği supresyonu rol oynar.

Olguların %25-50' sinde 100-150.000 arasında ılımlı trombositopeni görülürken, 50.000' nin altındaki değerler %10'dan daha az görülmektedir. Aktif hastalığa veya antifosfolipid antikör (AFA) sendromuna bağlı trombositopenide, trombosit sayısı genellikle 50.000' nin üzerindedir (82,86), bu düzeyin altındaki değerler anti-trombosit antikörlerin varlığını düşündürür. İdiopatik trombositopenik purpura (İTP) SLE' nin ilk bulgusu olabilir.

Trombositopeni ile birlikte, tromboembolik olaylara bağlı sekel mevcutsa, genellikle AFA sendromu düşünölmelidir (80).

Fulminan trombotik trombositopenik purpura, yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olup nadir görölür (80,82).

SLE' li hastalarda faktör VIII, IX, XI, XII ve XIII gibi pıhtılaşma faktörlerine karşı antikor oluşabilir (85).

Splenomegali, hastaların % 10-20' sinde ortaya çıkar (85). Dalakta soğan zarı şeklinde periarteriyal fibrozis SLE için patognomonik bulgulardan biri olarak kabul edilmektedir.

Lenfadenopati de sık gözlenen bir bulgudur.

1.4.8. Gastrointestinal Bulgular

SLE' de gastrointestinal semptomlara sık rastlanır. Anoreksi, bulantı, kusma ve karın ağrısı hastaların yaklaşık % 50' sinde görölür. Bu semptomlar hastalığın kendisine, üremiye veya ilaçlara bağlı olabilir (82).

Boğaz ağrısı ve oral ülserler sıktır. Disfaji, hastaların % 2-6' sında mevcuttur. Farenjit ve özafajit gözlenebilir.

Lupusun en korkulan gastrointestinal komplikasyonu; ateş, kusma ve kanlı ishal ile kendini gösteren mezenter vaskülit olup % 80 mortalite riski taşır (82).

Hastaların yaklaşık % 8' inde pankreatit görülebilir (81,85).

Hepatomegali ve asit sıklığı % 10 kadardır. Asit, ağrısızdır ve transuda karakterinde olup inflamasyona bağlı olarak gelişir. Eksudatif nedenler ağrılıdır (82).

Aktif hastalığı olan veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklar görülebilir (81,85).

Seyrek olarak SLE' de; inflamatuvar barsak hastalıkları (ülseratif kolit), otoimmün hepatit ve AFA sendromuna sekonder Budd-Chiari sendromu görülebilir.

1.4.9. Nöropsikiyatrik Bulgular

Nöropsikiyatrik Lupus (NPSLE); Santral, periferik ve otonom sinir sistemini tutan nörolojik ve psikiyatrik sendromları içerir. Semptomlar SLE'

nin ilk bulgusu olabileceği gibi hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda da ortaya çıkabilir. Geçici nörolojik defisitlerden, kronik beyin hasarına kadar değişen klinik tablolar görülebilir. Mortalitesi % 7-40 arasında bildirilmiştir (81).

SLE' de baş ağrısı sıktır. Tipik lupus baş ağrısı; nonspesifik, şiddetli, fonksiyonel durumu etkileyen, süreklilik gösteren ve narkotik analjeziklere yanıt vermeyen karakterdedir (81). Olguların % 10-37' sinde migren gözlenebilir (85).

Kognitif disfonksiyon başağrısından sonra en sık görülen bulgulardandır. Düşünme ve anlatımda güçlük, konfüzyon, yorgunluk ve bellek bozukluğu ile kendini gösterir. Klinik genellikle siliktir, algılamada değişiklikler dalgalı seyir gösterir (82).

Nöropsikiyatrik lupusun en agresif şekli diffüz santral sinir sistemi (SSS) tutulumudur; tedavi edilmezse genellikle ölümcül seyrederek. Ateş, başağrısı ve konfüzyonla başlar. Saatler-günler içinde menenjizm bulguları, konvülsiyon ve psikoz tablosu eklenir. Ayırıcı tanıda SSS enfeksiyonları ekarte edilmelidir (82).

Psikoz, SLE' li hastaların yaklaşık % 24'ünde ortaya çıkmaktadır. Hastalık seyrinde görülen böbrek yetmezliği, hipertansiyon, metabolik bozukluklar, enfeksiyonlar veya ilaçların psikoza yol açabileceği düşünülmektedir (85).

Antifosfolipid antikorların nöropsikiyatrik hastalık ile ilişkisinin saptanması; SLE'de inflamatuvar olmayan, fokal, trombotik lezyonların ayırt edilmesine neden olmuştur. Sneddon sendromu, transvers miyelopati, inme ve kore gibi patolojik olaylar bu çerçevede içerisinde ve doğrudan AFA sendromu ile ilgili olabilir (81).

Nöbetler, hastaların %15-20' sinde görülürken hemen her çeşit nöbet görülebilmektedir (82,85). Bunların yaklaşık % 25' i grand mal tipinde olup, çoğunlukla aktif lupuslu olgularda ve pre-terminal dönemde gözlenir. Antifosfolipid antikorlar, hipertansiyon, üremi, önceki vaskülitte veya tromboemboliye bağlı skar odakları, enfeksiyonlar ve ilaçlar nöbet nedeni olabilir (82).

Kranial ve periferik nöropatiler hastaların % 10-15' inde gelişir. Periferik nöropati genellikle asimetrik olup birden fazla siniri etkileyebilir (80,85).

Gastrointestinal, kardiyovasküler, genitoüriner ve pupil anormallikleri ile seyreden otonom nöropatiler de görülebilir (82,85).

Tablo-2: SLE' de görülen nöropsikiyatrik sendromlar.

Santral Sinir Sistemi	Periferik Sinir Sistemi
Aseptik menenjit	Akut inflamatuvar demyelizan poliradikülopati
Serovasküler olay	Gullian Barre sendromu
Demiyelinizasyon sendromu	Otonom nöropati
Baş ağrısı	Mononöropati
Hareket bozukluğu (Kore)	Myastenia gravis
Myelopati	Kranial nöropati
Epilepsi	Polinöropati
Akut konfüzyon durumu	
Anksiyete	
Kognitif disfonksiyon	
Duygu bozukluğu	
Psikoz	

1.4.10. Göz Bulguları

Göz, SLE' de sık tutulan hedef organlardan biridir (82). Primer göz tutulumu olarak; konjonktivit, keratokonjonktivit, episklerit ve orbital miyozit sayılabilir. Sekonder olarak; Sjögren sendromu (Sicca sendromu) ya da ilaca bağlı gelişen (kortikosteroidler, antimalaryal ilaçlar) glokom, katarakt ve görme alanı defektleri sayılabilir.

Fundoskopik muayenede, genellikle optik disk kenarında retinal pamuk atılmış tarzındaki eksudalar (sitoid cisimler) karakteristik bir bulgudur. Retinal vaskülit veya AFA sendromuna bağlı olarak, retinal enfarktlar ve görme alanı defektleri gelişebilir (81,82,85).

1.4.11. Renal Bulgular

Böbrek tutulumu; SLE' de en sık görülen, morbidite ve mortalitesi çok yüksek olan en önemli komplikasyondur. Sıklıkla böbrek fonksiyonlarında

bozulma olmadan tanıdan sonraki ilk 3 yılda ortaya çıkmaktadır (91). ACR tarafından tanıdan 5 yıl sonra %60 oranında Lupus Nefriti (LN) geliştiğini bildirilmiştir (5).

Yapılan retrospektif çalışmalarda erkek cinsiyet ve genç yaşta (<33) böbrek hastalığının daha erken geliştiği saptanmıştır (92). LN; hastalığın ilk bulgusu olarak görülebildiği gibi, tanıdan yıllar sonra da gelişebilir ve kötü prognoz gösterir. Çalışmalarda son dönem böbrek yetmezliği (ESRD); %5-20 oranında bildirilmiş olup, bu hasta grubunda 5 yıllık survey %11-48 civarında saptanmıştır. ESRD gelişme riski diffüz proliferatif lupus nefritinde daha yüksektir (7,87,88,89). LN genellikle klinik bulgu vermezken, hipokomplementemi ile birlikte yüksek titrede anti- dsDNA antikoru varlığı LN için anlamlıdır.

ACR kriterlerine göre renal tutulum; günde 0,5 gr' in üzerinde veya tam idrar tetkikinde 3(+) ve üzerinde proteinüri olması, idrar sedimentinde her alanda 5 ve üzerinde hücresel elemanların (eritrosit, lökosit) ve silendirlerin (granüler, tubuler, karışık) görülmesi şeklinde tanımlanmıştır (80,82).

Renal tutulumda en belirgin bulgu proteinüri iken, noktüri ve yeni gelişen hipertansiyon da tanı için uyarıcıdır (9). Olguların hemen tümünde proteinüri bildirilmişken, mikroskopik hematüri hastalık seyri boyunca yaklaşık %80 olguda görülmektedir, makroskopik hematüri ise nadir görülür. SLE' de serum albumini düşükse ilk akla gelen neden LN olmalıdır. Kompleman düşüklüğü ile birlikte anti dsDNA pozitifliği ve romatoid faktör (RF) ile birlikte anti-Ro pozitifliği LN açısından yüksek risk taşır.

Zaman içinde olguların yaklaşık yarısında glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma görülürken nadiren bazı olgular akut böbrek yetmezliği ile prezente olur. Böbrek tutulumunda sıklıkla görülen renal tubuler disfonksiyon; idrar tetkiklerinde tamm-horsefall proteinleri, hafif zincirler, B2-mikroglobulin ekskresyonuyla ve son zamanlarda bildirilen hiperkalemik renal tubuler asidoz ile prezente olmaktadır (7).

Klinik ve laboratuvar bulgulardan malar rash, psikoz, myokardit, perikardit, lenfadenopati, hipertansiyon, düşük kompleman düzeyleri ve yüksek titrede anti-DNA antikolar LN'de daha sık bildirilmiştir (92).

Tanı koyma ve tedavi planında; TİT ve azotemi için serum analizinden sonra üçüncü sırada renal biyopsi yer alır. Renal biyopsi; LN' nin sınıflandırılması, hastalığın seyri, renal tutulumun derecesi ve hastalık aktivitesinin belirlenmesi için gereklidir.

LN ilk kez Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1974' de sınıflandırılmıştır (90). 2002' de International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society (ISN/ RPS) tarafından revize edilmiştir (tablo-3) (93).

Tablo-3: 2002 ISN/RPS Konsensus konferansına göre Lupus Nefriti sınıflaması.

Klass I: Minimal mezengial lupus nefriti (LN)
Işık mikroskobu ile (İM) glomerüller normal, immunfloresan (İF) mikroskopta mezengial immunbirikimler gözlenir.
Klass II: Mezengioproliferatif LN
İM'de mezengial immunbirikimler ile birlikte mezengial matriksde genişleme veya sadece mezengial hipersellülarite görülmesi. İM'de olmayan, İF ve elektron mikroskobunda (EM) izole birkaç subendotelial veya subepitelial birikimler görülmesi.
Klass III:Fokal GN
Aktif veya inaktif, fokal, segmental veya global, endo veya ekstrakapiller glomerüllerin tutulumu tüm glomerüllerin %50'sinden azdır ve mezengial birikimden bağımsız olarak fokal subendotelial birikimler tipiktir. Klass III(A): Aktif lezyon: fokal proliferatif LN Klass III(A/C): Aktif ve kronik lezyon: fokal proliferatif ve skleroze LN Klass III(C): Glomerüller skarlı, kronik inaktif lezyon, fokal skleroze LN
Klass IV:Diffüz LN
Aktif veya inaktif diffüz, segmental veya global, endo veya ekstrakapiller glomerüllerin tutulumu tüm glomerüllerin %50'sinden fazladır ve mezengial birikimden bağımsız olarak fokal subendotelial birikimler tipiktir. Klas IV(S): diffüz segmental proliferatif LN Klass IV(G): diffüz global proliferatif LN Segmental: lezyon glomerülün %50'sinden azını içerir. Global: lezyon glomerülün %50'sinden fazlasını içerir. Beraberinde Klass III' de olduğu gibi (A),(A/C) ve (C) de kullanılabilir. Klass IV-S (A): Aktif lezyon: diffüz segmental proliferatif LN Klass IV-G(A): Aktif lezyon: diffüz global proliferatif LN Klass IV-S (A/C): Aktif ve kronik lezyon: diffüz segmental proliferatif ve skleroze LN Klass IV-G(A/C): Aktif ve kronik lezyon: diffüz global proliferatif ve skleroze LN Klass IV-S (C): Skarlı kronik inaktif lezyon: skleroze diffüz segmental LN Klass IV-G(C): Skarlı kronik inaktif lezyon. Skleroze diffüz global LN
Klass V: Membranöz LN
İM, İF ve EM'de mezengial birikimler olsun veya olmasın segmental veya global diffüz subepitelial immunbirikimler gözlenir, ileri skleroze olabilir. Klas III veya IV ile veya herikisi ile beraber olabilir.
Klass IV:İleri skleroze LN
Glomerüllerin %90'dan fazlası sklerozedir

ISN/RPS; International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society

Evre-I LN: IM görünümde histopatoloji normaldir, Minimal proteinüri görülebilirken anormal idrar sedimentine rastlanmaz. Klinikte HT veya diğer bulgular yoktur. Prognozu çok iyidir.

Evre-II LN: İF veya EM' de immunbirikimler veya hipersellülarite gözlenir. GFR normal iken minimal proteinüri, hematüri ve lökositüri görülebilir. Kompleman düzeyleri azalabilir. Klinik bulgu yoktur, prognozu iyidir.

Evre-III LN: Glomerüllerin %50' den azı tutulmuştur; mezengium ve kapillerlerde immunbirikimler, hipersellülarite veya skleroz görülebilir. Değişik düzeylerde proteinüri, hematüri, lökositüri ve silendirüri gözlenir. Aktif idrar sedimentinin yanında serum kreatinin düzeyinde artma genellikle görülürken, klinik bulgulardan HT ve NS kliniği olguların bir kısmında olabilir.

Evre-IV LN: Glomerüllerin %50' den fazlası tutulmuştur; immunbirikimler, skleroz ve kresent formasyonu ile sonuçlanabilen hücre proliferasyonu mevcuttur. Nefrotik düzeye varan proteinüri, hematüri, azotemi ve aktif idrar sedimenti hemen hemen tüm olgularda vardır. Kompleman düzeyleri anlamlı oranda düşerken, özellikle aktif LN' de anti-DNA antikörleri artmıştır. Klinikte HT, NS, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve ESRD' e ilerleme sıklıkla görülür. Prognozu kötü olup agresif immunsupresif tedavi gerektirir.

Evre-V LN: Subepitelial immunbirikimler, bazal membran kalınlaşması ve bazen mezengial hipersellülarite gözlenir. Histopatolojik ve klinik bulguları ile idiopatik membranöz nefropatiye benzerlik göstermektedir. Pür membranöz LN, NS kliniği ile prezente olur. Hipoalbuminemi, ödem, normal veya hafifçe artmış kreatinin düzeyi, hafiften nefrotik düzeye kadar değişen proteinüri ve mikroskopik hematüri görülürken, idrar sedimenti genellikle normaldir. Kompleman düzeyi ve anti-DNA düzeyleri normaldir. HT genellikle görülür. Prognozu iyi olmakla birlikte; evre-III ve veya evre-IV LN ile birlikteliğinde prognoz kötüleşir (7,90).

Evre-VI LN: Glomerüllerin %90' dan fazlası global sklerozedir. Önceki evrelerdeki inflamatuvar hasar yerini skar dokusuna bırakır. Olgularda yavaş

yavaş ESRD' e ilerleme görülür. İmmunsupresif tedavi bu aşamada faydalı olmaz.

Klinik prezentasyonun histolojik bulguları doğru yansıtmadığı, bazı olgularda diffüz proliferatif LN patolojisiyle birlikte sessiz klinik olabileceği için, böbrek biyopsinin lupus tanılı tüm olgulara ve renal tutulum göstergeleri varlığında yapılması önerilmektedir (94,95,96);

- Nefrotik sendrom ve fakir idrar sedimenti olan olgularda membranöz LN düşünülmeyle birlikte biyopside proliferatif glomerulonefrit (GN) saptanabilir.

- Minimal proteinüri olup ya da olmadan, normal serum kreatinini, normal kan basıncı ve aktif idrar sedimenti varlığında ön planda minimal mezengial veya fokal proliferatif LN düşünülebilir ancak, biyopside diffüz proliferatif LN görülebilir.

- Aktif idrar sedimenti, yüksek serum kreatinini, nefrotik düzeyde proteinüri varlığında akla diffüz proliferatif LN gelirken, biyopside tedavi seçimini değiştirecek kresent formasyonu saptanabilir.

Biyopsi tekrarı; aktif idrar sedimenti varlığı, serum kreatininde yeni gelişen yükselme ve tedaviye rağmen proteinüride artış olması durumunda önerilmektedir. Gerekli endikasyonlarla re-biyopsi yapılan olguların yarısından fazlasında bir histolojik paternden diğerine transformasyon bildirilmiştir (92).

SLE'de ölüm sebepleri arasında, her ikisi de %25 sıklıkla enfeksiyonlar ve tromboz başta gelmekte olup, renal tutulum %9 sıklıkla dördüncü sırada yer almaktadır (97)

1.5. Sınıflandırma Kriterleri

SLE sınıflama kriterleri 1971' de ACR tarafından belirlenmiş olup 1982 ve sonra 1997' de revize edilmiştir. Tablo 4' deki 11 kriterden 4 veya daha fazlasının pozitif olması; %95 spesifite ve %75 sensitivite ile SLE tanısını koydurur (tablo-4) (82).

1.6. Aktivasyon İndeksleri

Aktivasyon indeksleri; hastalık aktivitesinin belirlenmesini, tedaviye yanıtın değerlendirilmesini, ilaç toksisitesini, hastaların yaşam kalitesini, çalışmalarda hastalardaki farklılıkların standardize edilmesini sağlar. Birçok

aktivite indeksi belirlenmiş olup, kullanım kolaylığı açısından bazı indekslerin üzerinde durulmuştur. Bunlar; SLEDAİ (*SLE disease activity index*), SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*), BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*), ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measure*), LAI (*San Francisco/John Hopkins University Lupus Activity Index*)'dir.

Tablo- 4: SLE sınıflama kriterleri (82).

KRİTER	TANIMLAMA
1-Malar raş	Yanak ve burun sırtında düz veya kabarık eritem
2-Diskoid raş	Keratotik skar veya folliküler tıkaç gösteren eritemli plaklar
3-Fotosensitivite	Ultraviyole ışığa maruziyet sonrası reaksiyon olarak gelişen döküntü
4-Oral ülserler	Hekim tarafından saptanan oral ve nazofarengeal ülserler
5-Artrit	İki veya daha fazla eklemden non-eroziv artrit
6-Serozit	Plevra ve/veya perikard efüzyon bulguları
7-Böbrek tutulumu	Günde 0,5 gr/dl'nin üzerinde veya 3(+) ve üzerinde proteinüri veya sellüler silindirler(eritrosit, tubuler, granüler,karışık)
8-Nörolojik tutulum	Konvülsiyonlar (metabolik bozukluğa veya ilaca bağlı olmamalı), Psikoz (metabolik bozukluğa veya ilaca bağlı olmamalı)
9-Hematolojik bozukluk	a)Hemolitik anemi (retikülositozla birlikte olan) veya b)Lökopeni (En az 2 kez < 4000/mm ³) veya c)Lenfopeni (En az 2 kez <1500/mm ³) veya d)Trombositopeni (En az 2 kez <100.000/mm ³ ; ilaca bağlı olmamalı)
10-İmmünolojik bozukluk	Anti ds-DNA veya Anti-Sm veya Antifosfolipid antikorları (AFA) pozitifliği; antikardiyolipin antikor(ACA), lupus antikoagülanı, VDRL*
11-ANA pozitifliği	1/80 ve üzerindeki titreler anlamlı (ilaca bağlı olmamalı)

*VDRL: Yalancı pozitif sifiliz testi

1.7. Laboratuvar

Çoklu doku, organ ve sistem tutulumuyla giden hastalığın bulguları intermittan seyir gösterir. Dikkatli sistem sorgulaması ve fizik muayenenin ardından yapılacak laboratuvar tetkikleri başlıca; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), TİT, 24 saatlik idrarda protein, periferik yayma, C-reaktif protein (CRP)' den oluşur (82).

Anti-dsDNA, C1q, C3 ve C4; başta LN olmak üzere klinik tanıyı desteklemek, tedavi planı yapmak ve hastalığın seyrini, prognozunu belirlemek için kullanılır.

Aktif hastalıkta; ESR genellikle yükselirken, CRP düzeyi genellikle normal sınırlardadır. CRP bakteriyel enfeksiyon, artrit ve serozit varlığında yükselir (82).

Kompleman sistemi aktif hastalıkta aktive olmaktadır; kompleman faktörlerinin herediter eksiklikleri, faktörlerin yapımının azalıp, tüketiminin artması hipokomplementemiye yol açar. Kompleman seviyeleri özellikle artmış nefritik aktiviteyi gösterir (82).

ANA pozitifliği; hastaların %95' inden fazlasında görülmekle birlikte, tanıda spesifik değildir. Otoimmün hastalık düşünülen olgularda tarama testi olarak kullanılmaktadır. ANA titresi; otoimmün hastalıklarda, viral enfeksiyonlarda, kronik inflamasyonda, bazı ilaçlara bağlı ve yaşla birlikte artış gösterir (85).

Anti-DsDNA; çift sarmallı DNA'ya karşı gelişen antikordur, aktif hastalığı göstermektedir. SLE' li hastaların yaklaşık %70' inde pozitif olup tanıda %90' dan fazla spesifite gösterir. Düşük kompleman düzeyi ile birlikte yüksek titrede pozitifliği, aktif LN' nin göstergesi olarak kullanılmaktadır.

1991' de başlanan, 1000 hastanın 10 yıl boyunca izlendiği "Euro- Lupus Project" prospektif çalışmasında; yüksek titrede anti-dsDNA antikor pozitifliği varlığında klinik bulgulardan nefropati, hemolitik anemi ve ateş prevelansı artarken, tromboz ve sicca sendromu prevelansı düşük görülmüştür (97).

Anti-Ro (SS-A) antikorları genellikle anti-La (SS-B) antikorlarına eşlik eder. SLE' de anti-Ro antikorları %35, anti-La antikorları ise %15 sıklıkta pozitif görülür. Anti-Ro antikorları sıklıkla sicca sendromu ve subakut kutanöz lezyonlarla ilişkilidir, Euro-Lupus Project çalışmasında anti-La antikor pozitifliğinde; fotosensitivite, malar raş, subakut kutanöz lezyonlar, artrit, serozit ve tromboz gibi klinik bulguların sıklığında artış saptanmıştır. Konjenital kalp bloğu ile doğan yenidoğanların annelerinde anti-Ro ve anti-La antikor pozitifliği %90' nın üzerindedir (82,97).

Anti-Sm antikorları, small nucleer ribonükleoproteine (RNP) karşı oluşmuş olup SLE tanısı için oldukça spesifiktir. Genellikle yine aynı proteine karşı oluşan anti-U1-snRNP antikorlarına eşlik etmektedir. SLE' de anti-Sm antikorları %10-30 sıklığında görülürken, anti-U1-snRNP antikorları %30 sıklıkla görülmektedir. Yine Euro-Lupus Project' de anti-Sm pozitifliği; oral ülser ve miyozit varlığında daha fazla, sicca sendromu varlığında ise daha az görülmüş. Anti-RNP pozitifliği ise; raynaud fenomeni, miyozit ve lenfadenopatisi olan olgularda daha sık görülmüş. Anti-RNP, mix bağdoku hastalığının hemen tamamında pozitif bulunmuştur (82,97).

Anti-Ribozomal P antikorları; ribozomal fosfoproteinlere (P0,P1,P2) karşı oluşur, nöropsikiatrik tutulum ile ilişkilidir. SLE için spesifik olan bir diğer otoantikör olup yaklaşık %15 sıklıkta görülür (82).

Anti-Histon antikorlar; deoksi-ribonükleoprotein sentezinde görevli nükleer proteinlere karşı oluşur. SLE' de yaklaşık %50 sıklıkta görülmekle birlikte, ilaca bağlı lupusta %95 oranında bildirilmiştir.

Antifosfolipid antikorlar; fosfolipidleri bağlayan plazma proteinlerine veya protein-fosfolipid komplekslerine karşı oluşan heterojen bir grup antikördür. En karakteristik antijenik hedef; β 2 glikoprotein-1' dir. Bu antikorlar, başta SLE olmak üzere otoimmün hastalıklarda, enfeksiyonlarda, bazı ilaçların kullanımı ile birlikte ve malignitelerde görülebilir.

AFA sendromu; antifosfolipid antikorlarla birlikte, rekürren tromboz, rekürren fetal kayıp ve trombositopeni bulunması ile karakterize bir klinik tablodur. Hastalarda, antifosfolipid antikorlarının varlığına bağlı olarak yalancı pozitif VDRL testi saptanabilir (82).

1.8. Tedavi

SLE' de tedavi; klinik bulgular, major organ tutulumları, aktif hastalık, alevlenmeler, ilaçların yan etkileri, komplikasyonlar ve eşlik eden sistemik hastalıklar göz önünde bulundurularak hasta bazında bireyselleştirilmelidir.

1.8.1. Koruyucu önlemler ve Konservatif yaklaşım

Ultraviyole ışıklardan korunmak gerekir; hastalara güneşin fazla olduğu saatlerde dışarıya fazla çıkmamaları ve en az 15 faktörlü koruyucu güneş kremleri kullanmaları önerilmelidir.

SLE için özel bir diyet tedavisi yoktur ancak, steroid tedavisi alan, hipertansif veya renal tutulumu olan hastalara tuz ve protein kısıtlaması önerilir.

Hastalara psöik streten kaçınmaları, Hepatit B, İnfluenza ve Pnömonokk aşularını yaptırmaları, tedavi yanıtının ve komplikasyonların takibi için düzenli poliklinik kontrolüne gelmeleri önerilmelidir (82).

SLE' de ateş, artralji, artrit ve miyalji sık görülen klinik bulgulardır, ılımlı semptomu olan olgularda analjezikler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, lokal kortikosteroidler ve antimalaryal ajanlar kullanılabilir.

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİ): Siklooksijenaz yolunu COX-1 ve COX-2 üzerinden inhibe ederek antiinflatuar etki gösterirler. Renal prostaglandin üretimini de etkilemeleri sonucu özellikle klinik veya subklinik nefriti olan, diüretik kullanan, KKY' si olan veya sirozu olan olgularda renal kan akımını ve GFR' yi azaltabilirler. İbuprofen, tolmetin, sulindak ve rofecoxib ile aseptik menenjit bildirilmiştir (101). Ayrıca karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) bozulma, tuz retansiyonu, furosemid ve tiyazid diüretiklerin etkisinde azalma, kanamadan perforasyona kadar ülser semptomları ve diğer gastrointestinal (GİS) yan etkiler gelişebilir. Selektif COX-2 inhibitörleri GİS yan etkilerini azaltmak için verilebilir(100).

Kortikosteroid ilaçlar: Kortikosteroidler, SLE' nin birçok semptom ve bulgusunda kullanılır, özellikle major organ tutulumu olan aktif hastalıkta hayat kurtarıcıdır. Artrit, serozit, miyozit gibi hafif lupus olgularından Lupus Nefriti, lupus pnömonisi, otoimmün hemolitik anemi (OİHA), trombotik trombositopenik purpura (TTP), vaskülit ve katastrofik AFA sendromu gibi ağır seyirli olgulara kadar geniş spektrumda kullanılırlar.

Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı hastalarda; cushingoid görünüm, kilo alma, akne, kılınma artışı, fırsatçı enfeksiyonlar, osteoporoz, osteonekroz, katarakt, glokom, lipid ve glukoz metabolizma bozuklukları, miyopati, peptik ülser, elektrolit bozuklukları, hipotalamo-hipofizer-sürrenal aksın (HPS) supresyonu, irritabilite, kardiyak aritmiler, ani ölüm, erken ateroskleroz ve steroid psikozu gibi birçok istenmeyen yan etkiye yol açar. Bu yüzden bu

ilaçlar hastalığı kontrol altına alacak en düşük dozda verilmeli ve tedavi en kısa zamanda kesilmelidir (81,82).

Şiddetli, aktif hastalığı olan olgularda belirtilerinin kontrol altına alınması için ardışık 3-5 gün 10-15 mg/kg/gün dozunda pulse steroid tedavisi parenteral olarak verilir. Ardından oral, 1 mg/kg/gün olarak, 12-18 saatte bir bölünmüş dozlarla devam edilir. Bulguların kontrol altına alınmasından sonra steroid tedavisine günde bir defa ve sabah olmak üzere devam edilir, haftada bir % 10 oranında azaltılarak kesilir (82).

Steroid tedavisi devam ederken gelişebilecek hiperglisemiye, lipid yüksekliklerine, hipertansiyona, hipokalemiye dikkat edilmeli, varsa enfeksiyon tedavisi erken yapılmalı, osteoporoz riskini azaltmak için günlük 1000 mg kalsiyum desteği verilmelidir (82).

Antimalaryal ilaçlar: Antimalaryal ajanlar artrit, artralji, serozit, halsizlik ve cilt tutulumuyla seyreden durumlarda kullanılır. Cilt tutulumu ön planda olan olgularda yüz güldürücü yanıt alınmaktadır (105). Antimalaryal ajan olarak en çok hidrosiklorokin kullanılır. Başlangıç dozu 400 mg/gün'dür. Ciddi yan etkilerinden birisi retinal toksisitedir. Tedaviye başlamadan önce göz muayenesi, görme alanı ile birlikte yapılmalı ve 6 ayda bir tekrar edilmelidir (81,82).

Antimalaryal ajanlar;

- İmmunmodülatör etkileriyle toll-like reseptörleri (TLRs) inhibe eder, otoantikor yapımını, plazmositoid dendritik hücrelerin aktivasyonunu ve IFN-alfa üretimini bloke eder.
- Platelet aggregasyonunu, adezyonunu ve kan viskozitesini azaltıp trombus boyutunu küçülterek ılımlı antikoagülan etki gösterir.
- İmmunmodülatör ve antiinflamatuvar etkileri ile vasküler endotel üzerine de koruyucu özellikte olup LDL seviyelerini düşürmeye yardımcı olur (82,102).

Multi-etnik, 635 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışması olan LUMİNA' da; hidrosiklorokinin renal hasar riski ve alevlenmelerde azalmaya yol açtığı, hastalık surveyini iyileştirdiği ve böbrek hasarının başlangıcını geciktirdiği bildirilmiştir (102).

Methotreksat (MTX): Lupusda artrit varlığında oral ya da parenteral, haftada bir 10-20 mg/gün dozunda faydalı olduğu bildirilmiştir (103).

Leflunamid: Son yapılan çalışmalarda; artrit ile prezente olan olgularda leflunamidin hastalık aktivitesini, steroidlerle alınan yanıt kadar olmasa da azalttığı belirtilmiştir (104).

Topikal steroidler: Ciddi cilt tutulumu olan olgularda lokal steroidlerin de faydalı olduğu bildirilmiştir (105). Ancak ciltte atrofi, depigmentasyon, telenjektazi ve frajiliteye neden olabilirler. Cilt bölgesine uygun ajan seçilmelidir; yüz bölgesinde düşük-orta etkili hidrokortizon, gövde ve kollarda orta etkili betametazon, triamsinolon tercih edilirken, skalp lezyonlarında orta etkili losyonlar önerilmelidir. Steroide rezistan lupus dermatitli olguların bir kısmında azathioprin veya MTX' in (haftalık 10 mg doz ile başlanarak) faydalı olduğu görülmüştür (105).

1.8.2. Agresif İmmunsupresif Tedavi

Sitotoksik ilaçlar ve yüksek doz steroid tedavileri; aktif hastalığı kontrol etmede, başta LN olmak üzere morbidite ve mortalitesi yüksek olan organ ve sistem tutulumlarında kullanılmaktadır.

Siklofosfamid (CYC); Aktif nefriti ve yaşamı tehdit eden progresif organ tutulumu olan olgularda başlangıç indüksiyon tedavi seçeneğidir. Genellikle steroid ile kombine kullanılır.

Yerleşmiş uygulamada siklofosfamid; 500-750 mg/m² dozunda intravenöz (İV) infüzyonla verilir. Klinik bulguların ağırlığına göre ayda bir pulse CYC tedavisi uygulanır. Altıncı aydan sonra iki ayda bir/ 2-3 kez, ardından 3 ayda bir/ 2-3 kez uygulanır (81,82). Alternatif olarak 6. aydan sonra 1 mg/kg/gün dozunda oral tedaviye geçilebilir. İV verilen CYC' nin mesane toksisitesinden (özellikle hemorajik sistit) kaçınmak için, uygulanan CYC dozunun yarısı kadar mesna (üromiteksan) İV yolla verilir.

CYC ile ciddi fırsatçı enfeksiyonlar, gonadal yetersizlik ve hemorajik sistit komplikasyonları görülebilir (81,82).

Azothioprine (AZA); Aktif hastalıktan çok, idame tedavisinde kullanılan ajandır. Steroid dozunun azaltılarak kombine kullanımında, ya da CYC' nin kontrendike olduğu vakalarda tercih edilir. Otoimmün hepatit, nefrit

ve cilt lezyonlarında faydalıdır. AZA tedavisine; oral 1-3 mg/kg/gün dozuyla başlanır (82). Fırsatçı enfeksiyonlar (özellikle herpes zoster), ovarian yetmezlik, kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite ve sekonder malignensilere yol açabilir (82).

Mycophenolate Mofetil (MMF): Pürin sentezinde rol oynayan bir enzim olan İnozin monofosfat dehidrogenazı inhibe ederek etki gösterir. Antiproliferatif etkisini, pürin sentezinde salvage yola sahip olmayan B ve T lenfositler üzerinde gösterir. Çalışmalarda nefrit ve pulmoner hemorajisi olan SLE' li hastalarda iyi tolere edilmiştir (81). Yüksek doz steroid ve CYC' ye yanıt vermeyen olgularda MMF' e yanıt alınabilir (59). AZA ile benzer yan etkiler görülmekle birlikte, bulantı ve diyare daha sık görülür. Oral yolla, bölünmüş dozlarda 1- 2,5 gr/gün olarak verilir (59).

Takrolimus (FK-506, prograf): Transplant hastalarında kalsinörin inhibitörü olarak kullanılan, *streptomyces tsukubaensis* mantar proteininden izole edilen makrolid bileşimdir. Diğer kalsinörin inhibitörü siklosporin-A (CsA)' dan 10-100 kat daha potent bulunmuştur.

Çalışmalarda; proteinüri, glomerüler hipersellülarite ve kresent oluşumunu azaltarak nefropatinin progresyonunu önleyip beklenen yaşam süresini uzattığı görülmüştür. Ayrıca aktif hastalıkta yüksek titrede pozitif olan anti-dsDNA' yı suprese ettiği bilinmektedir (106). T lenfositleri etkileyerek IL-6, TNF-alfa ve IFN-gama gibi inflamatuvar sitokinleri inhibe ederek indirekt yolla B lenfosit aktivasyonunu önler.

Takrolimusun sitokinler üzerinden anti inflamatuvar etkisi MTX' a göre daha efektif bulunmuştur (107). Artrit, kutanöz vaskülitte, lupus nefritinin indüksiyon ve idame tedavisinde kullanılabilir.

1.8.3. Lupus Nefriti Tedavisi

İmmunsupresif rejimler henüz yokken, düşük doz steroid verilen diffüz proliferatif LN' li olgularda 2 yıllık survey %10' dan az iken, tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ile böbrek tutulumunun erken tanınması, immunsupresif ajanlarla alevlenmelerin kontrol altına alınıp remisyon idamesi sağlanmış ve proliferatif LN' li olgularda surveyde anlamlı düzelleme gözlenmiştir (108,109).

1992 ve 2001 yılları arasında yapılan çok sayıda prospektif çalışmada, lupus nefritli olgularda 5 yıllık mortalite %15 bulunmuşken, 10 yıllık mortalite ise %25 görülmüştür; bu değerler tüm SLE' li hastalardaki mortalitenin 2 katını oluşturmaktadır. ESRD gelişme oranları ise mortalite oranına benzer olup 5 yılda %12 olup 10 yılda %25 görülmüştür (110).

LN' li olgularda tedavide amaç; ESRD gelişmesini ve mortaliteyi azaltmak olmalıdır, bunun yanında proteinüri ve renal alevlenmelerin de kontrol edilmesi gerekir. Son yapılan Euro-Lupus Nephritis çalışmasında renal prognozun en iyi göstergesi; ilk 6 ayda tedaviye yanıt alınması olarak gösterilmiştir (113).

Evre-I ve II LN' de; prognoz çok iyidir, agresif tedavi gerekmez. 3-5 gün İV yolla 1gr/gün metilprednizolon verildikten sonra 0,5-1mg/kg/gün oral steroid ile devam edilir. Serum kreatinin düzeyi, proteinüri, idrar sedimenti ve kompleman düzeyine bakılarak 2-10 haftada tedaviye yanıt değerlendirilir; yanıt yoksa tedaviye siklofosfamid eklenebilir.

Evre-III LN' de; etkilenen glomerül sayısı %25' in altındaysa, hafif proliferasyon yanında, nekroz ve şiddetli hastalık bulguları yoksa 5 yıl içinde ESRD gelişme sıklığı %5'in altındadır; spesifik immunsupresyon gerekmezken böbrek dışı tutulumlar için steroid verilebilir. Diğer yandan glomerüllerin %40-50' sinin etkilendiği, şiddetli fokal hastalık, subendotelial immunbirikimler ve aktif klinik varlığında 5 yılda ESRD gelişme olasılığı %15-25 arasındadır; hastalar diffüz proliferatif LN gibi tedavi edilmelidir (118).

Evre-IV (diffüz proliferatif) LN; en sık görülen ve en agresif seyirli tiptir. 10 yıllık renal survey yaklaşık %80' dir. İndüksiyon ve idame olarak agresif immunsupresif tedavi verilir.

National Institutes for Health (NIH) tarafından yapılan çalışmalar sonucunda (n:1453 hasta);

1- İndüksiyon tedavide İV CYC ve oral steroid kombinasyonu (6 ay süreyle ayda bir 500-1000mg/m² İV CYC ile metilprednizolon (MP) ilk 3-5 gün İV yolla 1gr/gün dozunda verildikten sonra oral yolla 6-8 hafta 0,5-1mg/kg/gün dozda verilip sonrasında düşük dozda devam edilir) hemen hemen standart tedavi olarak kabul edilmiştir (111).

2- Oral steroid tedavisine göre aylık İV pulse CYC tedavisinin etkinliğinin benzer olduğu ve daha az toksik olduğu görülmüştür (117).

3- İdame tedavide; 6 aylık CYC + MP ile indüksiyon tedavisinden sonra, 2-3 ayda bir 0,75-1gr/m² dozda İV pulse CYC ve düşük doz oral MP verilmesi uygun bulunmuştur.

CYC' nin yan etkilerinden dolayı tedavide diğer immunsupresifler de denenmiştir; MMF ile 1999 ile 2004 yılları arasında yapılan bir prospektif çalışmada (n: 496 hasta) MMF' in en az CYC kadar etkili olmakla birlikte, tedavisiyle daha iyi yanıtlar alındığı ve yan etki açısından daha güvenli olduğu saptanmıştır (112). MMF; ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan olgularda indüksiyon tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılabilir.

Çalışmalarda; indüksiyonda CYC veya MMF verilen gruplarda onikinci ayda yapılan re-biyopsilerde; klinik aktivasyon skorlarında ve proteinüride gerileme olsa da histolojik inflamatuvar aktivitenin devam ettiği, ESRD' e ilerlemeyi inflamasyondan daha doğru gösteren skarlaşmanın ise arttığı gözlemlenmiştir (114). ESRD'e ilerlemenin en kuvvetli göstergesi olarak renal alevlenmeler gösterilmektedir.

Euro-Lupus Nefriti çalışmasında; uzun süreli İV CYC tedavisine kıyasla, kısa süreli CYC ile indüksiyon tedavisinden sonra idame tedaviye steroid ile birlikte 1-1,5gr/gün MMF veya 1,5-2mg/kg/gün AZA ile devam etmenin daha etkili ve güvenli olduğu görülmüştür (115).

Böbrek yetmezliği riskinin düşük olduğu beyaz ırkta yapılan Euro-Lupus Nephritis (ELNT) çalışmasında; NIH çalışmasında olduğu gibi yüksek doz İV CYC rejimi ile (6 ay boyunca aylık, sonrasında 3 ayda bir / 2 kez), düşük doz CYC rejimi (2 haftada bir 500 mg / 6 kez) karşılaştırılmış; her iki kolda idame tedavide en son CYC dozundan 2 hafta sonra başlamak üzere AZA verilmiştir. Alınan sonuçlarda nefrit alevlenmesi ve remisyonlar arasında anlamlı farklılık görülmediği belirtilmiştir (116).

Evre-V (membranöz) LN; LN' li olguların %20' sini oluşturur. Pür membranöz LN' de prognoz iyidir; klinik semptomu ve nefrotik düzeyde proteinürisi olmayan olgularda immunsupresif tedavi gerekmez. Diğer yandan anjiyotensin inhibisyonu, kan basıncı kontrolüne rağmen sebat eden ciddi

semptomatik NS (> 3,5 gr/gün proteinüri), artmış serum kreatinini ve biyopside proliferatif lezyonlarla birlikte mix görünüm varlığında immunsupresif tedavi endikasyonu doğar. Optimal tedavi bilinmemekle birlikte, tekli steroid verilebileceği gibi, steroidle kombine olarak İV CYC (0,5-1gr/ m2 dozda, 2 ayda bir / 1 yıl boyunca) veya oral CsA (3-5mg/kg/gün ile bölünmüş iki dozda / 1 yıl boyunca) verilebilir. 1 yıl sonunda CYC veya CsA ile kombine tedavide, tekli steroid tedavisine göre daha fazla remisyona elde edilmiştir. Tedavi kesildikten sonraki 10 yıllık izlemde, CYC ile relaps oranının CsA ile tedaviye göre daha az (%20) ve daha geç (4 yıl ve daha sonra) görüldüğü izlenmiştir.

1.8.4. Rezistan Lupus Nefritinde Tedavi

Agresif immunsupresif tedavilere rağmen LN' li olguların %20' si tedaviye rezistan olup ESRD' e ilerler. Bu olgularda MMF, agresif CYC rejimi, İV immunglobulin (IVIG), kalsinörin inhibitörleri, plazmaferez ve B hücre hedefli tedaviler verilir.

Agresif oral CYC rejimi; toksisite nedeni ile artık rezistan Lupus Nefritinde sık tercih edilen uygulama olmaktan çıkmıştır. Tercih edildiği olgularda doz; günde 2mg/kg ile sınırlandırılmalı ve en fazla 6ay süreyle verilmelidir. CYC' nin ilk seçenek tedavide, çok sayıda kötü prognostik faktöre sahip olan LN' li bireyler için kullanılması önerilmektedir (119). MMF ile yapılan çalışmalarda; oral CYC' e göre daha iyi yanıtlar alınmıştır, ayrıca yan etki açısından MMF' in daha güvenli olduğu görülmüştür (120).

IVIG; Fc-gamma reseptörleri ile etkileşerek otoantikor üretimini azaltır, T ve B lenfositlerde üretilen sitokin ve sitokin antagonistlerini düzenler, kompleman ilişkili hasarı inhibe eder. Ayrıca anti-DNA antikorları nötralize eder. Çalışmalarda tedaviye rezistan evre-IV ve evre-V LN' de IVIG' in etkili olduğu görülmüştür (121). Maliyetinin fazla oluşu kullanımını sınırlamaktadır. Diğer yandan aterosklerotik risk faktörleri olan yaşlı olgularda ciddi tromboembolik komplikasyonlara yol açabilir.

Plazmaferez; patojenik antikorları serumdan hızla temizlediği için diğer immunsupresiflerle birlikte faydalı olabileceği düşünülmüştür. Ancak, son yapılan çalışmalarda uzun süreçte plazmaferez ve CYC

kombinasyonunun tekli CYC pulse tedavisine göre üstünlüğünün olmadığı görülmüştür. Hızlı yanıt alındığı için daha çok hızlı ilerleyen (RPGN) veya tedaviye refrakter proliferatif LN' de kullanılması önerilebilir (122, 123). Plazmaferezin ciddi LN' de faydaları net bilinmemekle birlikte, küçük olgu gruplarında yapılan protein A, C1q veya dextran-sülfat sellüloz sütunlarının kullanıldığı immunoadsorbsiyon yönteminin faydalı olduğu görülmüştür (124,125).

Rituximab; B lenfositlerdeki CD-20 reseptörlerine karşı doğrudan etkili, kimerik, monoklonal antikordur; B hücre lizisine yol açar. Evre-III ve evre-IV aktif LN' li 22 hasta ile yapılan, konvansiyonel tedaviye 1 ve 15. Günlerde 0,5-1gr dozda rituximabın eklendiği bir çalışmada; klinik hastalık aktivitesinin ve proteinürinin azaldığı, hastaların çoğunda GFR' nin iyileştiği görülmüş olup 5 hastada tam, 7 hastada kısmi remisyon elde edilmiştir (126).

Epratuzumab; B hücreleri üzerindeki CD22 antijenleri hedef alarak B hücre fonksiyonlarını inhibe eden (rituximab benzeri) monoklonal IgG antikorudur. SLE hastalarında güvenli ve etkili olduğu görülmüştür (127).

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-a) blokajı; TNF-a, SLE patogenezinde önemli bir proinflamatuvar sitokin olup hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir. İnfliximab ile TNF-a inhibisyonunun (300mg dozda/ 4 kez); tedaviye direçli LN' li olgularda proteinüriyi azalttığı gösterilmiş, ancak çalışma sonrasında anti-DsDNA ve ACA titrelerinde artış olduğu gözlenmiş (128). LN' de TNF blokörlerinin etkinliği ve güvenliğinin aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

1.9. Prognoz

Genel popülasyona göre mortalite oranları SLE' de 3 kat artmıştır. En önemli ölüm nedenleri; aktif hastalık ve enfeksiyonlardır. Günümüzde beklenen 10 yıllık yaşam süresi yaklaşık % 90' dır. Zamanında ve agresif tedavi ile morbidite azaltılıp, organ yetmezliği önlenabilir. SLE' de klinik; kronik, intermittan bir seyir göstermekle birlikte etkin tedavi ile remisyon görülebilir (85).

LN' de kötü prognoz göstergelerini; erkek cinsiyet, zenci ırk, hipertansiyon, 24 yaştan önce başlangıç, immunsupresif tedaviye geç

başlama, renal alevlenmeler, NS varlığı, biyopside %50'den fazla kresent varlığı ve yüksek kronisite indeksi, anemi, lökopeni, trombositopeni, antifosfolipid antikor varlığı, anti Ds-DNA antikor yüksekliği ve kalıcı hipokomplementemi oluşturur (98,99).

Çalışmamızda; SLE' de önemli morbidite ve mortalite göstergesi olan organ tutulumları ile klinik ve laboratuvar veriler arasındaki ilişkiyi, bunlardan en önemlisi olan renal tutulumun ve renal alevlenmelerin klinik ve laboratuvar ile ilişkisini irdelemek, Lupus Nefritli olgularda tedaviye alınan yanıtı değerlendirmeyi amaçladık. UÜTF Romatoloji/ Nefroloji Bilim Dalı' na 1980-2010 yılları arasında başvuran olgulardan, SLE tanısı konarak izlenen 180 hasta çalışmaya dahil edildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda; 1980-2010 yılları arasında UÜTF Romatoloji/ Nefroloji Bilim Dalı' na başvuran, ACR kriterlerine göre SLE tanısı konarak izlenen 180 olgunun üniversitemiz arşivinde kayıtlı bulunan dosyalarına ulaşılmış; yaş, cinsiyet, hastalık yaşı, UÜTF' de takip süresi, aktivasyon süreleri, mevcut tedavileri, klinik bulgular ve labaratuvar bulgular geriye dönük analiz edilmiştir.

Dosyaların incelenmesinde, tanı sırasındaki bilgiler dikkate alınarak veriler elde edilmiştir. Takip dışı kalan, dolayısıyla mevcut tedavileri bilinmeyen veya bilgileri eksik kaydedilen olgulara, telefon ile ulaşılmış ve gerekli bilgiler öğrenilmiştir. Ayrıca böbrek biyopsisi yapılmış olup dosya bilgilerine ve kendilerine ulaşılamayan 22 hasta çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmamızdaki tüm verilerin tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Değişkenlik ölçüsü olarak standart hata verildi. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov- Smirnov testi ile belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann- Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında ise Pearson ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testleri kullanıldı. Oranların karşılaştırılmasında ise ki-kare ve binom testleri kullanıldı. Verilerin analizi SPSS-13 paket programında yapıldı. İstatiksel anlamlılık için $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

Çalışma için fakültemiz Araştırma Etik Kurulu' nun 11 Ocak 2011 tarih, 2011-2/ 20 no' lu onayı alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda; UÜTF Romatoloji/ Nefroloji Bilim Dalı merkezimizde 1980-2010 yılları arasında, SLE tanısı ile takip edilen 180 hastanın klinik ve laboratuvar verilerini geriye dönük inceledik. Hastaların 166'sı (%92,2) kadın, 14'ü (%7,8) erkek idi. Tanı ve tedavi sürecinde böbrek tutulumunu teyid etme ve histopatolojik evrelendirme amaçlı 48 olguya renal biyopsi yapılmış olup bunların 42'sini (%87,5) kadın, 6'sını (%12,5) erkekler oluşturmaktaydı.

Ortalama yaş $41,6 \pm 0,9$ (yıl) olup; böbrek tutulumu teyid edilen 54 hastada $38,5 \pm 1,7$ iken, diğerlerinde $43,0 \pm 1,0$ saptandı ($p=0,019$).

Ortalama hastalık yaşı $90,4 \pm 5,4$ ay olup; böbrek tutulumu teyid edilenlerde $113 \pm 11,0$ ay, diğerlerinde $80,7 \pm 5,9$ ay görüldü ($p=0,014$). Ortalama takip süresi $62,1 \pm 4,3$ ay olup; böbrek tutulumu teyid edilen hastalarda $84,5 \pm 9,9$ ay, diğerlerinde $52,5 \pm 4,3$ ay hesaplandı ($p=0,007$).

Ortalama aktivasyon süresi $21,5 \pm 2,1$ ay olup; böbrek tutulumu teyid edilenlerde $22,8 \pm 3,8$ ay, diğer hastalarda $20,9 \pm 2,6$ ay saptandı ($p=0,024$).

Böbrek tutulumu; 48 biyopsi hastası ve biyopsisi olmayan 6 hastada olmak üzere toplam 54 hastada (%30,0) tespit edildi. ACR kriterlerine göre renal tutulum düşünülen hastaların 48'ine histopatolojik evrelendirme ve böbrek tutulumunun teyidi için böbrek biyopsisi yapılmış; olguların 2'sinin patoloji sonucuna ulaşılamamış, 2 hastanın biyopsisinin ise yetersiz olarak raporlandığı gözlenmiş olup, kalan 44 hastada biyopsi ile renal tutulum teyid edilmiştir.

Tablo-5: SLE tanılı hastalarda klinik bulguların değerlendirilmesi.

Klinik bulgular	Renal tutulum teyid edilenler n (%)		Diğerleri n (%)		Toplam n (%)	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Malar rash	28(51,9)	26(48,1)	82(65,1)	44(34,9)	110(61,1)	70(38,9)
Diskoid rash	8(14,8)	46(85,2)	24(19,0)	102(81,0)	32(17,8)	148(82,2)
Fotosensitivite	30(55,6)	24(44,4)	90(71,4)	36(28,6)	120(66,7)	60(33,3)
Aft	17(31,5)	37(68,5)	52(41,3)	74(58,7)	69(38,3)	111(61,7)
Artrit/Artralji	46(85,2)	8(14,8)	106(84,1)	20(15,9)	152(84,4)	28(15,6)
Serozit	20(37,0)*	34(63,0)	15(11,9)	111(88,1)	35(19,4)	145(80,6)
Böbrek tutulumu	54		126		54(30,0)	126(70,0)
Nörolojik tutulum	11(20,4)*	43(79,6)	7(5,6)	119(94,4)	18(10,0)	162(90,0)
Saç dökülmesi	22(40,7)	32(59,3)	64(50,8)	62(49,2)	86(47,8)	94(52,2)
Ateş	32(59,3)*	22(40,7)	33(26,2)	93(73,8)	65(36,1)	115(63,9)
Raynaud	19(35,2)	35(64,8)	59(46,8)	67(53,2)	78(43,3)	102(56,7)
Livedo retikülaris	6(11,1)	48(88,9)	18(14,3)	108(85,7)	24(13,3)	156(86,7)
Tromboz	3(5,6)	51(94,4)	3(2,4)	123(97,6)	6(3,3)	174(96,7)
Myozitis	2(3,7)	52(96,3)	2(1,6)	124(98,4)	4(2,2)	176(97,8)
Kilo kaybı	33(61,1)*	21(38,9)	39(31,0)	87(69,0)	72(40,0)	108(60,0)
Göz tutulumu	17(31,5)	37(68,5)	53(42,1)	73(57,9)	70(38,9)	110(61,1)
Ürtiker	13(24,1)	41(75,9)	33(26,2)	93(73,8)	46(25,6)	134(74,4)
Kutanöz vaskülit	3(5,6)	51(94,4)	7(5,6)	119(94,4)	10(5,6)	170(94,4)

(*: p< 0,05.)

Tablo-5' de görüldüğü gibi; Nörolojik tutulum; toplam 18 hastada (%10) olmak üzere, renal tutulumun teyid edildiği hastaların 11' nde (%20,4) görülürken, diğer hastaların 7' nde (%5,6) saptandı (p=0,002). Ateş; toplam 65 hastada (%36,1) olup, renal tutulumun teyid edildiği hastaların 32' nde (%59,3), diğer olguların ise 33' nde (%26,2) belirlendi (p:0,000). Kilo kaybı; toplam 72 hastada (%40) olmak üzere, renal tutulumun teyid edildiği hastaların 33' nde (%61,1) görülürken, diğer hastaların 39' nda (%31,0) görüldü (p=0,000). Serozit; toplam 35 hastada (%19,4) olup, renal tutulumun teyid edildiği hastaların 20' nde (%37,0), diğer hastaların 15' nde (%11,9) izlenmiştir (p=0,000).

Hastalarımızda en sık görülen klinik bulgu; %84,4 oranında artrit/artralji olup, bunu %66,7 sıklıkla fotosensitivite ve %61,1 sıklıkla malar raş takip etmekteydi. Önemli klinik bulgulardan diskoid raş %17,8 oranında, oral aft %38,3 oranında, alopesi %47,8 oranında, ateş %36,1 ve raynaud fenomeni %43,3 sıklığında görülmüş olup nonspesifik bir bulgu olan kilo kaybı %40,0 sıklığında izlendi.

Klinik bulguların cinsiyetler arası karşılaştırılmasında malar raş; kadınlarda %62,6 oranında, erkeklerde %42,8 oranında görülürken ($p>0,05$), oral aft; kadınlarda %39,2 sıklıkta, erkeklerde %28,6 sıklıkta ($p>0,05$), artrit/artralji; kadınlarda %84,9 sıklıkta, erkeklerde %78,5 sıklıkta izlendi ($p>0,05$). Fotosensitivite ise; kadınlarda %69,2 oranında, erkeklerde %35,7 oranında izlendi; aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Serozit; 14 erkek hastanın 4' nde (%28,6) saptanırken, 166 kadın hastanın 31' nde (%18,7) saptandı. Erkeklerde serozit sıklığının daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Tablo-6: Renal tutulumu teyid edilen hastalar ve diğer hastalar arasında laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

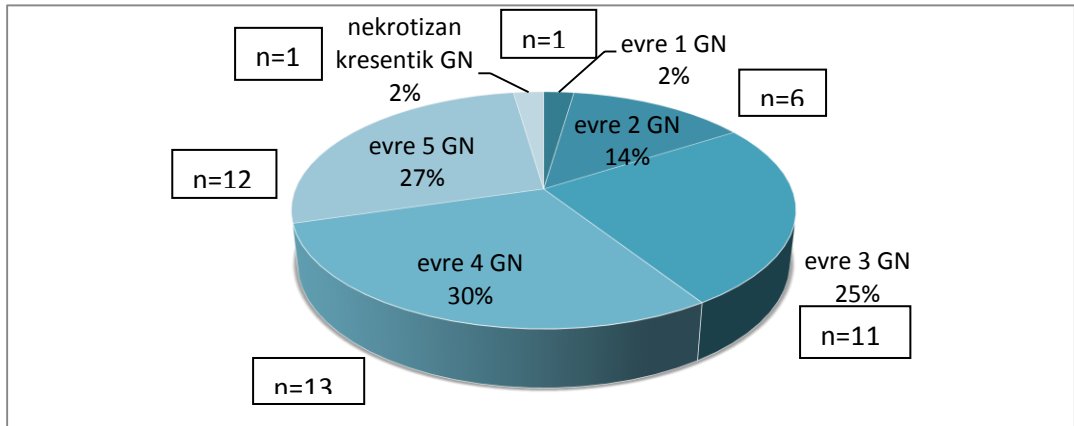
Bulgular	Renal tutulum teyid edilenler n (%)		Diğerleri n (%)		Toplam n (%)	
	var	yok	var	yok	var	yok
Proteinüri	44(81,5)*	10(18,5)	3 (2,4)	123(97,6)	47(26,1)	133(73,9)
Zengin idrar sedimenti	41(75,9)*	13(24,1)	23(18,3)	103(81,7)	64(35,6)	116(64,4)
Lökopeni	38(70,4)*	16(29,6)	51(40,5)	75(59,5)	89(49,4)	91(50,6)
Lenfopeni	37(68,5)*	17(31,5)	48(38,1)	78(61,9)	85(47,2)	95(52,8)
Trombositopeni	26(48,1)*	28(51,9)	18(14,3)	108(85,7)	44(24,4)	136(75,6)
Hemolitik anemi	1(1,9)	53(98,1)	3(2,4)	123(97,6)	4(2,2)	176(97,8)
Coombs pozitifliği	12(22,3)	42(77,7)	16(12,7)	110(87,3)	28(15,6)	152(84,4)
Kompleman düşüklüğü	40(74,0)*	14(26,0)	37(29,4)	89(70,6)	77(42,8)	103(57,2)

(* $p=0,000$.)

Laboratuvar bulgularından lökopeni, lenfopeni ve trombositopeninin; renal tutulumun teyid edildiği hastalarda, diğer hastalara göre daha fazla olduğu görüldü; aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0,000). Proteinüri ve zengin idrar sedimenti, renal tutulum teyid edilen hastalarda, diğerlerine göre daha fazla görüldü; aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (tablo-6) (p: 0,000). Kreatinin düzeylerinin de benzer şekilde, renal tutulumun teyid edildiği olgularda daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,005). Kompleman düşüklüğü açısından irdelendiğinde; renal tutulum teyid edilen olgularda diğerlerine göre anlamlı olarak daha fazla sayıda düşüklük görüldü (Tablo-6) (p=0,000).

Renal tutulum; öncelikle ACR' e göre [günde 0,5 gr ve üzerinde veya tam idrar tetkikinde 3 (+) ve üzeri proteinüri olması, idrar sedimentinde her alanda 5 ve üzerinde hücresel elemanların (eritrosit, lökosit) ve silendirlerin (granüler, tubuler, karışık) olması] yapılmış olup; böbrek fonksiyonlarından kreatinin değerleri de dikkate alınmış, altın standart olarak ise biyopsi baz alınmıştır.

Biyopsi yapılmayan 26 kadın hastanın izole zengin idrar sedimentine yönelik incelemede, olgularda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olduğu saptandı; renal tutulum dışlandı.



Şekil- 1: Biyopsi ile renal tutulum teyid edilen hastalarda (n:44) Lupus Nefriti oranları.

Biyopsi yapılan 48 hastadan renal tutulumun teyid edildiği 44' nün patolojisi incelendiğinde; 1 hastada evre 1 GN, 6 hastada evre 2 GN, 8

hastada evre 3 GN, 13 hastada evre 4 GN, 12 hastada evre 5 GN, 1 hastada nekrotizan kresentik GN görülürken 3 hastada saptanan fokal GN, evre 3 GN olarak kabul edildi. Toplam 11 hastada evre 3 GN gözlemlendi (Şekil-1).

Tüm hastalarda ortalama sedimentasyon değeri $64,8 \pm 2,4$ mm/saat (minimum: 10, maksimum: 145) görülmüş olup; renal tutulum teyid edilenlerde $76,5 \pm 4,4$ mm/saat iken, diğerlerinde $59,7 \pm 2,9$ mm/saat saptandı; aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$).

Ortalama takip süresi $62,1 \pm 4,3$ ay (minimum: 2, maksimum: 312) olan 180 hastanın ortalama aktivasyon süresi $21,5 \pm 2,1$ ay olmakla birlikte; renal tutulum teyid edilen hastalarda ortalama $22,8 \pm 3,8$ ay (minimum: 0, maksimum: 180), diğer hastalarda ise $20,9 \pm 2,6$ ay (minimum: 0, maksimum: 120) olarak hesaplandı; aradaki farklılık anlamlı bulundu ($p=0,02$).

Tablo-7: RF ve otoantikor pozitifliklerinin renal tutulum teyid edilenler ve diğer hastalar arasındaki karşılaştırılması.

ANA profili ve RF	Renal tutulum teyid edilenler n (%)		Diğerleri n (%)		Toplam n (%)	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
RF	6(11,1)	48(88,9)	25(19,8)	101(80,2)	31(17,2)	149(82,8)
ANA	50(92,6)	4(7,4)	120(95,2)	6(4,8)	170(94,4)	10(5,6)
Rnp-Sm	8(14,8)	46(85,2)	25(19,8)	101(80,2)	33(18,3)	147(81,7)
Sm	8(14,8)	46(85,2)	19(15,1)	107(84,9)	27(15,0)	153(85,0)
SS-A	18(33,3)	36(66,7)	55(43,7)	71(56,3)	73(40,6)	107(59,4)
Ro-52	14(25,9)	40(74,1)	34(27,0)	92(73,0)	48(26,7)	132(73,3)
SS-B	10(18,5)	44(81,5)	19(15,1)	107(84,9)	29(16,1)	151(83,9)
Scl-70	2(3,7)	52(96,3)	3(2,4)	123(97,6)	5(2,8)	175(97,2)
Pml-Scl	1(1,9)	53(98,1)	7(5,6)	119(94,4)	8(4,4)	172(95,6)
Jo-1	1(1,9)	53(98,1)	0(0)	126(100)	1(0,6)	179(99,4)
Sentromer	0(0)	54(100)	1(0,8)	125(99,2)	1(0,6)	179(99,4)
Ds-DNA	16(29,6)	38(70,4)	36(28,6)	90(71,4)	52(28,9)	128(71,1)
Nukleozom	19(35,2)	35(64,8)	32(25,4)	94(74,6)	51(28,3)	129(71,7)
Histon	20(37,0)*	34(63,0)	22(17,5)	104(82,5)	42(23,3)	138(76,7)
Ribozomal-P	10(18,9)	43(81,1)	11(8,7)	115(91,3)	21(11,7)	158(88,3)
AMA-M2	7(13,0)	47(87,0)	6(4,8)	120(95,2)	13(7,2)	167(92,8)

(*: $p=0,004$.)

Renal tutulumun teyid edildiği grup ve diğer grup arasında RF ve otoantikolar açısından yapılan değerlemede; spesifik otoantikolardan ANA pozitifliği toplamda %94,4 oranında, anti-Ds DNA antikor pozitifliği %28,9 oranında, anti-Sm antikor pozitifliği %15 oranında görölürken, anti-Ribozomal-P antikor pozitifliği %11,7 düzeyinde saptandı. Anti-Nukleozom antikor pozitifliği %28,3 iken anti-Histon antikor pozitifliği %23,3 oranında göröldü. anti-Histon antikor pozitifliğinin renal tutulumun teyid edildiği grupta daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Anti SS-A, anti Ro-52 ve anti SS-B otoantikolarının göz tutulumuna eşlik etme durumları irdelendiğinde; göz tutulumu olan 70 hastanın 34' nde (%48,6) anti SS-A antikoru ($p=0,081$), 29' nda (%41,4) anti Ro-52 antikoru ($p< 0,001$), 15' nde (%21,4) anti SS-B antikor pozitifliği izlendi ($p=0,12$). Göz tutulumu ile anti SS-A ve anti Ro-52 otoantikor birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Hastaların 27' sinde anti SS-A ve anti SS-B otoantikor birlikteliği görölmüş olup, bunların 14' ünde (%51,9) göz tutulumu olduğu saptandı.

Anti Ribozomal-P antikor pozitifliği olan 21 olgunun irdelenmesinde 4' nde (%19) nörolojik tutulum olduğu göröldü.

Anti-Ds DNA antikor pozitifliği ve kompleman düşüklüğü (C3 veya C4 veya ikisi de düşük) birlikteliği; biyopsi yapılan hastaların 11' nde (%22,9), biyopsi yapılmayan hastaların ise 16' sında (%12,1) saptandı. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo -8: Klinik bulgular ve otoantikorlar arasındaki ilişkinin karşılaştırılması.

Klinik Bulgular/ Otoantikorlar	Malar raş (n:110)		Serozit (n:35)		Nörolojik tutulum(n:18)		Alopesi(n:86)		Ateş (n:65)		Raynaud (n:78)		Tromboz (n:6)		Kilo kaybı (n:72)		Sjögren/Göz tutulumu(n:70)		Ürtiker (n:46)	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
RF (n:31)	14/12,7*	17/24,3	3/8,6	28/19,3	1/5,6	30/18,5	14/16,3	17/18,1	9/13,8	22/19,1	19/24,4*	12/11,8	1/16,7	30/17,2	10/13,9	21/27,1*	19/10,9	12/15,2	7/17,9	24/31,9
SM (n:27)	17/15,5	10/14,3	4/11,4	23/15,9	1/5,6	26/16,0	15/17,4	12/12,8	13/20	14/12,2	20/25,6*	7/6,9	0	27/15,5	14/19,4	13/12,0	9/12,9	18/16,4	6/13,0	21/27,9
Nukleozom (n:51)	31/28,2	20/28,6	13/37,1	38/26,2	7/38,9	44/27,2	31/36,0*	20/21,3	25/38,5*	26/22,6	24/30,8	27/26,5	3/50	48/27,6	26/36,1	25/23,1	18/25,7	33/30,0	11/23,9	40/29,9
Histon (n:42)	26/23,6	16/22,9	15/42,9*	27/18,6	7/38,9	35/21,6	26/30,2*	16/17,0	25/38,5*	17/14,8	18/23,1	24/23,5	3/50	39/27,6	22/30,6	20/18,5	12/17,1	30/27,3	11/23,9	31/23,1
RNP-Sm (n:33)	21/19,1	12/17,1	4/11,4	29/20	1/5,6	32/19,8	15/17,4	18/19,1	15/23,1	18/15,7	24/30,8*	9/8,8	0	33/19,0	19/26,4*	14/13,0	11/15,7	22/20	9/19,6	24/17,9
SS-A (n:73)	49/44,5	24/34,3	13/37,1	60/41,4	5/27,8	68/42	42/48,8*	31/33,0	26/40,0	47/40,9	36/46,2	37/36,3	3/50	70/40,2	32/44,4	41/38,0	34/48,6	39/35,5	23/50	50/37,3
Jo-1 (n:1)	0	1/1,4	2,9	0	0	0,6	1,2	0	1,5	0	1,3	0,0	16,7*	0	1,4	0	0	0,9	0	0,7
Ribozomal-P (n:21)	15/13,6	6/8,7	4/11,4	17/11,8	4/22,2	10,6	14/16,3	7/7,5	11/16,9	10/8,8	11/14,1	10/9,9	1/16,7	20/11,6	14/19,4*	7/6,5	11/15,7	10/9,2	6/13,0	15/11,3
Ro-52 (n:48)	31/28,2	17/24,3	8/22,9	40/27,6	4/22,2	27,2	28/32,6	20/21,3	16/24,6	32/27,8	24/30,8	24/23,5	1/16,7	47/27	23/31,9	25/23,1	29/41,4*	19/17,3	18/39,1*	30/22,4
Ds-DNA (n:52)	27/24,5	25/35,7	13/37,1	39/26,9	4/22,2	29,6	25/29,1	27/28,7	22/33,8	30/26,1	19/24,4	33/32,4	3/50	49/28,2	25/34,7	27/25,0	19/27,1	33/30,0	8/17,4*	44/32,8

(*; p <0,05.)

Tablo -9: Klinik bulgular ve laboratuvar bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.

Klinik Bulgular / Laboratuvar Bulgular	Serozit (n: 35)		Nörolojik Tutulum (n: 18)		Ateş (n: 65)		Kilo Kaybı (n: 72)		Sjögren/Göz Tutulumu (n: 70)	
	+(%)	-(%)	+(%)	-(%)	+(%)	-(%)	+(%)	-(%)	+(%)	-(%)
Proteinüri (n: 47)	18/ 51,4*	29/ 20,0	10/ 55,6*	37/ 22,8	31/ 47,7*	16/ 13,9	28/ 38,9*	19/ 17,6	11/ 31,4	24/ 68,6
Lökopeni (n: 89)	25/ 71,4*	64/ 44,1	15/ 83,3*	74/ 45,7	43/ 66,2*	46/ 40	44/ 61,1*	45/ 41,7	25/ 38,5*	40/ 61,5
Lenfopeni (n: 85)	25/ 71,4*	60/ 41,4	15/ 83,3*	70/ 43,2	46/ 70,8*	39/ 33,9	44/ 61,1*	41/ 38,0	21/ 29,2	51/ 70,8
Trombositopeni (n: 44)	11/ 31,4	33/ 22,8	8/ 44,4*	36/ 22,2	25/ 38,5*	19/ 16,5	21/ 29,2	23/ 21,3	15/ 21,4	55/ 78,6
Hemolitik anemi (n: 4)	1/ 2,9	3/ 2,1	0/ 0	4/ 2,5	2/ 3,1	2/ 1,7	3/ 4,2	1/ 0,9	4/ 5,7*	0/ 0
C3-C4 düşüklüğü** (n: 77)	20/ 57,2	57/ 39,4	9/ 50	68/ 42	43/ 66,2*	34/ 29,5	45/ 62,5*	32/ 29,6	28/ 39,9	49/ 44,6

*: p<0,05.

** : Seroziti olan 35 hastanın 6' sında (%17,1), nörolojik tutulumu olan 18 hastanın 4' de (%22,2), ateş yüksekliği olan 65 hastanın 10' nda (%15,4), kilo kaybı olan 72 hastanın 11' nde ve göz tutulumu olan 70 hastanın 15' nde kompleman düzeylerine (c3-c4) ulaşlamamıştır.

Klinik ve laboratuvar veriler arasındaki uyuma baktığımızda; RF; malar raş pozitif olan olgularda (%12.7), negatif olan olgulardan (%24.3) daha az görüldü. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.045$).

Proteinüri sıklığı seroziti olan olgularda (%51.4), olmayanlara göre (%20.0) daha fazla görülmüş olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı idi ($p=0.000$). Lökopeni sıklığı seroziti olan olgularda (%71.4), olmayanlara göre (%44.1) ve lenfopeni sıklığı seroziti olanlarda (%71.4), olmayanlara göre (%41.4) daha fazla görülmüş olup aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p değeri= 0.004-0.001). Anti-Histon antikoru ise seroziti olanlarda (%42.9), olmayanlara göre (%18.6) daha sık görülmüş olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı idi ($p=0.002$).

Proteinüri pozitifliği nörolojik tutulumu olanlarda (%55.6), olmayanlardan (%22.8) daha fazla görülüp aradaki farklılık istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0.008$). Lökopeni oranı nörolojik tutulumu olanlarda (%83.3), olmayanlara göre (%45.7) daha fazla iken, lenfopeni sıklığı nörolojik tutulumu olanlarda (%83.3), olmayanlara göre (%43.2) ve trombositopeni sıklığı nörolojik tutulumu olanlarda (%44.4), olmayanlara göre (%22.2) daha fazla görülmüş olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı idi. (sırasıyla $p=0.002-0.001-0.046$).

Anti SS-A antikoru sıklığına saç dökülmesi olan olgularda (%48.8), olmayanlardan (%33.0) daha fazla rastlanmış olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı idi ($p=0.03$). Anti-Nukleozom antikoru sıklığı saç dökülmesi olanlarda (%36.0), olmayanlara göre (%21.3) ve anti-Histon antikor sıklığı saç dökülmesi olanlarda (%30.2), olmayanlara göre (%17.0) daha fazla olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı idi (sırasıyla $p=0.028-0.036$).

Proteinüri sıklığı ateş yüksekliği olan olgularda (%47.7), olmayanlara göre (%13.9) daha fazla olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı idi ($p=0.000$). Lökopeni oranı ateş yüksekliği olanlarda (%66.2), olmayanlardan (%40.0); lenfopeni oranı ateş yüksekliği olanlarda (%70.8), olmayanlardan (%33.9) ve trombositopeni oranı ateş yüksekliği olanlarda (%38.5), olmayanlardan (%16.5) daha fazla olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı

idi (sırasıyla $p=0.001-0.000-0.001$). C3 ve C4 düşüklüğü ateş yüksekliği olanlarda (%66.2), olmayanlardan (%29.5) daha fazla olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı bulundu ($p: 0.000$). Anti-Nukleozom antikor sıklığı ateş yüksekliği olanlarda (%38.5), olmayanlardan (%22.6) ve anti-Histon antikor sıklığı ateş yüksekliği olanlarda (%38.5), olmayanlardan (%14.8) daha fazla olup aradaki farklılık anlamlı idi (sırasıyla $p=0.023-0.000$).

RF sıklığı raynaud fenomeni olanlarda (%24.4), olmayanlara göre (%14.8); anti anti RNP-Sm antikor sıklığı raynaud fenomeni olanlarda (%30.8), olmayanlara göre (%8.8) ve anti-Sm antikor sıklığı raynaud fenomeni olanlarda (%25.6), olmayanlara göre (%6.9) daha yüksek olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı saptandı (sırasıyla $p=0.027-0.000-0.000$).

Anti Jo-1 antikor sıklığı trombozu olanlarda (%16.7), olmayanlardan (%0.0) daha fazla görülmüş olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı idi ($p=0.03$).

Proteinüri sıklığı kilo kaybı olanlarda (%38.9), olmayanlardan (%17.6) daha fazla görülmüş olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı idi ($p=0.001$). Lökopeni sıklığı kilo kaybı olanlarda (%61.1), olmayanlara göre (%41.7); lenfopeni sıklığı kilo kaybı olanlarda (%61.1), olmayanlara göre (%38.0) daha yüksek olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.01-0.002$). C3 ve C4 düşüklüğü kilo kaybı olanlarda (%62.5), olmayanlardan (%29.6); Anti RNP-Sm antikor sıklığı kilo kaybı olanlarda (%26.4), olmayanlardan (%13.0) ve anti Ribozomal-P antikor sıklığı kilo kaybı olanlarda (%19.4), olmayanlardan (%6.5) daha yüksek bulunmuş olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı idi (sırasıyla $p=0.000-0.023-0.009$).

RF sıklığı sjögren/ göz tutulumu olanlarda (%27.1), olmayanlara göre (%10.9); anti Ro-52 antikor oranı sjögren/ göz tutulumu olanlarda (%41.4), olmayanlara göre (%17.3) ve hemolitik anemi sjögren/ göz tutulumu olanlarda (%5.7), olmayanlara göre (%0.0) daha fazla görülmüş olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı idi (sırasıyla $p=0.005-0.000-0.022$).

Anti Ro-52 antikor sıklığı ürtikeri olanlarda (%39.1), olmayanlara göre (%22.4) daha yüksek ve anti Ds-DNA antikor sıklığı ürtikeri olanlarda (%17.4), olmayanlara göre (%32.8) daha düşük bulunmuş olup aradaki

farklılık istatistiksel anlamlı idi (sırasıyla p: 0.027-0.0.046) (Tablo-8 ve tablo-9' da anlamlı birliktelikler özetlenmiştir).

Tablo-10: İleri yaş başlangıçlı Lupus (İYBL) hastaları ile diğer hastalar arasında klinik bulguların karşılaştırılması.

Klinik bulgular	İYBL n(%)		Diğer hastalar n(%)		Toplam n(%)	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Malar rash	14(60,9)	9(39,1)	96(61,1)	61(38,9)	110(61,1)	70(38,9)
Diskoid rash	6(26,1)	7(73,9)	26(16,6)	131(83,4)	32(17,8)	148(82,2)
Fotosensitivite	16(69,6)	7(30,4)	104(66,2)	53(33,8)	120(66,7)	60(33,3)
Aft	8(34,8)	15(65,2)	61(38,9)	96(61,1)	69(38,3)	111(61,7)
Artrit/Artralji	20(87)	3(13)	132(84,1)	25(15,9)	152(84,4)	28(15,6)
Serozit	3(13)	20(87)	32(20,4)	125(79,6)	35(19,4)	145(80,6)
Nörolojik tutulum	1(4,3)	22(95,7)	17(10,8)	140(89,2)	18(10,0)	162(90,0)
Saç dökülmesi	7(30,4)	16(69,6)	79(50,3)	78(49,7)	86(47,8)	94(52,2)
Ateş	5(21,7)	18(78,3)	60(38,2)	97(61,8)	65(36,1)	115(63,9)
Raynaud	9(39,1)	14(60,9)	69(43,9)	88(56,1)	78(43,3)	102(56,7)
Livedo retikülaris	0(0)	23(100)	24(15,3)	133(84,7)	24(13,3)	156(86,7)
Tromboz	0(0)	23(100)	6(3,8)	151(96,2)	6(3,3)	174(96,7)
Myozitis	0(0)	23(100)	4(2,5)	153(97,5)	4(2,2)	176(97,8)
Kilo kaybı	5(21,7)	18(78,3)	67(42,7)	90(57,3)	72(40,0)	108(60,0)
Göz tutulumu	8(34,8)	15(65,2)	62(39,5)	95(60,5)	70(38,9)	110(61,1)
Ürtiker	4(17,4)	19(82,6)	42(26,8)	115(73,2)	46(25,6)	134(74,4)
Kutanöz vaskülit	2(8,7)	21(91,3)	8(5,1)	149(94,9)	10(5,6)	170(94,4)

(İYBL hastaları ile diğer hastalar arasında, klinik bulgular açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.)

Hastalarımızın 23' nde ileri yaş başlangıçlı (>50 yaş) lupus hastalığı olduğu görüldü. Bu olgular tüm hastaların %12,8' i olup 2'si (8,7) erkek, 21' i (91,3) kadındı. Yaş ortalamaları 60,7 yıl görüldü; kadınların ortalama yaşı 61,3 yıl iken erkeklerin ortalama yaşı 54,5 yıl saptandı.

Bu hastaların klinik bulguları incelendiğinde; 14' nde (%60,9) malar raş, 6' sında (%26,1) diskoid raş, 8' nde (%34,8) oral aft, 20' sinde (%87)

artrit/artralji, 16' sında (%69,6) fotosensitivite, 7' sinde (% 30,4) saç dökülmesi, 5' nde (%21,7) ateş yüksekliği, 3' nde (%13) serozit, 9' nda (%39,1) raynaud fenomeni, 1' nde (%4,3) nörolojik tutulum, 5' nde (%21,7) kilo kaybı, 8' nde (%34,8) sjögren/ göz tutulumu, 4' nde (%17,4) ürtiker, 2' sinde (%8,7) kutanöz vaskülit saptanırken, livedo, myozit ve tromboz olmadığı gözlemlendi. Mevcut değişkenler için istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Lökopeni 9' nda (%39,1), lenfopeni 12' sinde (%52,2), trombositopeni 3' nde (%13) görülürken; 2' sinde (%8,7) proteinüri, 8' nde (%34,8) zengin idrar sedimenti görüldü. Otoantikörler incelendiğinde; 22' sinde (%95,7) ANA, 10' nda (%43,5) anti Ds-DNA, 11' nde (%47,8) anti SS-A, 6' sında (%26,1) anti SS-B, 2' sinde (%8,7) anti Rnp-Sm, 2' sinde (%8,7) anti-Sm, 2' sinde (%8,7) anti Scl-70 ve 8' nde anti Ro-52 antikor pozitifliği görüldü. Diğer hastalarla karşılaştırıldığında mevcut değişkenler için istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

2 erkek hastanın 2' sinde de biyopsi ile teyid edilmiş renal tutulum saptandı. Kadın hastaların ise 3' nde renal tutulum düşünülmeyle birlikte biyopsi yapılmadığı gözlemlendi. Renal tutulum oranı %21,7 hesaplandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

SLE, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınların daha sık etkilendiği, heterojen etyopatogenezi olup etyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Yetişkinlerde 8-13/1 düzeyinde belirtilen kadın erkek oranı, çalışmamızda 11.8/1 saptanmış olup literatürle uyumlu bulundu.

Hastalık daha çok kadınlarda ve 20-40 yaşları arasında görülmektedir. Çalışmamızda ortalama hasta yaşı 41.6 yıl (minimum:18, maksimum:74) olup; kadınların yaş ortalaması 41.9 yıl (minimum:18, maksimum:74), erkeklerin 38.6 yıl (minimum:20, maksimum:57) idi. Kadınlarda ortalama yaşın biraz yüksek olması, olguların çalışmanın yapıldığı yıldaki yaşlarının kullanılması ile ilişkilendirildi. Ortalama hastalık yaşı, ortalama takip süresi ve ortalama aktivasyon süreleri renal tutulum teyid edilen hastalarda, diğer hastalara göre daha fazla saptandı. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi.

SLE' nin en yüksek insidans ve prevalansı siyah ırkın hakim olduğu Afrika' da görülmekte olup, çoğunlukla kadınlarda ve daha genç yaşlarda (ortalama 34.5 yıl) görülmektedir. Beyaz kadınlarda ise ortalama yaş 41 yıl olarak belirtilmiştir. Asya kıtası ve özellikle Hindistan yarımadası' nda da beyazlara göre artmış hastalık insidans ve prevalansı görülmektedir. Etnik ırk ve coğrafyanın hastalık surveyi ile renal prognoz üzerindeki önemi büyüktür. Siyah ırkta ve Asya kökenlilerde kötü prognoz gösteren hastalığın, beyaz ırk ve Kafkas kökenlilerde iyi prognozlu olduğu ve renal tutulum riskinin düşük olduğu bilinmektedir (129). Türkiye coğrafyası ve çalışmamıza dahil ettiğimiz Güney Marmara bölgesindeki nüfusun çoğunluğu beyaz olup, heterojen ırklar topluluğundan oluşmaktadır. ACR' e göre %30-60 arasında bildirilen böbrek tutulumu hastalarımızda %30.0 sıklıkta görülmüş olup, bu oran Euro-Lupus Project çalışmasında %27.9 iken Amerika' da yapılan çalışma serilerinde %40.2 ve Asya' da yapılan çalışmalarda %74 olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda saptanan bu düşük oran; etnik ırk ve coğrafi özelliklerin hastalık patogenezi üzerindeki önemli etkisi ile ilişkilendirilebilir.

Tablo-11: SLE' de görülen klinik bulguların sıklığını içeren çalışmalar.

Çalışmalar Yapıldığı yer	Wang F(132) Asya (n:539)	Alarcon GS.(133) Amerika (n:555)	CerveraR. (129) Avrupa (n:1000)	Çalışmamız Türkiye (n:180)
Klinik bulgular	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Malar raş	410 (76,1)	322 (58)	311 (31,1)	110 (61,1)
Diskoid raş	30 (5,6)	107 (19,3)	78 (7,8)	32 (17,8)
Fotosensitivite	222 (41,2)	334 (60,2)	229 (22,9)	120 (66,7)
Oral aft	185 (34,3)	293 (52,8)	125 (12,5)	69 (38,3)
Artrit/ artralji	272 (50,5)	489 (88,1)	481 (48,1)	152 (84,4)
Renal tutulum	399 (74)	223 (40,2)	279 (27,9)	55 (30,5)
Nörolojik tutulum	123 (22,8)	67 (12,1)	194 (19,4)	18 (10)
Ateş			166 (16,6)	65 (36,1)
Serozit			160 (16)	35 (19,4)
Raynaud			163 (16,3)	78 (43,3)
Sicca sendromu				70 (38,9)
Livedo retikülaris			70 (7)	24 (13,3)
Tromboz			92 (9,2)	6 (3,3)
Miyozit			43 (4,3)	4 (2,2)
Hemolitik anemi			48 (4,8)	4 (2,2)

SLE' de %90 civarında en sık tutulan sistem kas-iskelet sistemi olup bunu, %80-85 sıklıkta kutanöz lezyonlar izlemektedir (129). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık kas-iskelet sistemi tutulumu olup (%84,4), bunu %66.7 sıklığında fotosensitivite ve %61.1 sıklığında malar raş' ın oluşturduğu deri tutulumunun takip ettiği görüldü.

Hastalık seyirinde oral aft sıklığı yaklaşık %30, alopesi, serozit ve nörolojik tutulum sıklığı %50, raynaud sıklığı %30, böbrek tutulum sıklığı %50-70 ve sicca sendromu sıklığı %10 civarında bildirilmektedir (130). Çalışmamızda ise oral aft %38.3, alopesi %47.8, serozit %19.4, nörolojik tutulum %10, raynaud %43.3, böbrek tutulumu %30.0 ve sicca sendromu

%38.9 sıklığında görüldü. Asya' da Wang F ve ark.' in (34.3), Amerika' da Alarkon GS ve ark.' in (%52,8) yaptığı çalışmalarda da oral aft sıklığı yüksek bulunmuşken, Avrupa' da Cervera R ve ark' in (%12.5) yaptığı prospektif çalışmada ise düşük bulunmuştur. Çalışmamızda serozit sıklığı; literatürde belirtildiğinden daha az olmakla birlikte, Euro-Lupus Project çalışmasında olduğu gibi erkeklerde daha yüksek saptanmıştır. Nörolojik tutulum; çalışmamızda olduğu gibi diğer üç çalışmada da literatürden daha az görülmüş olup, eşlik eden komorbid durumlar varlığında tutulumun SLE ile ilişkilendirilmesinin zorluğu neden olarak gösterilebilir. Çalışmamızda sicca sendromu/ göz tutulumu ve raynaud sendromu sıklığının literatürden daha fazla olması, olgularımızda eşlik eden romatoid artrit, sjögren sendromu, dermatomyozit ve diğer overlap sendromları varlığı ile açıklanabilir. Tablo-11' de diğer çalışmalar ile çalışmamız arasında klinik bulguların sıklıklarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Çalışmalarda malar raş, fotosensitivite ve artrit/ artralji kadınlarda daha fazla görülürken, serozit erkeklerde daha fazla bildirilmiştir (97,131). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak genellikle aktif hastalığa eşlik eden serozit, erkeklerde %28.6 ve kadınlarda %18.7 sıklıkta saptanmış olup erkeklerde saptanan bu yüksek oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Malar raş, fotosensitivite ve artrit/ artralji; hasta popülasyonumuzda literatür ile uyumlu olarak kadınlarda daha sık izlendi, fotosensitivitenin oluşturduğu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (p=0.03). Oral aft sıklığı da kadın hastalarımızda daha yüksek bulundu.

Klinik bulguların renal tutulum teyid edilen hastalar ile diğer hastalar arasındaki karşılaştırmasında; genellikle aktif hastalığa eşlik eden bulgulardan serozitin renal tutulum teyid edilenlerde (%40.9) diğer hastalara göre (%12.5), nörolojik tutulumun renal tutulum teyid edilenlerde (%18.2) diğerlerine göre (%7.4), ateş yüksekliğinin renal tutulum teyid edilenlerde (%59.1) diğerlerine göre (%28.7) daha fazla olması beklediğimiz bir sonuç olup, istatistiksel olarak da anlamlı idi (p<0.05). Ayrıca zengin idrar sedimentinin aktif hastalık göstergesi olarak kabul edilebilmesi için öncelikle eşlik eden idrar yolu enfeksiyonunun ekarte edilmesinin önemli olduğu

gözlemlendi. Nonspesifik bir bulgu olan kilo kaybının renal tutulum teyid edilenlerde (%63.6) diğerlerine göre (%32.4) fazla olması da istatistiksel anlamlı bulundu.

Aktif hastalık göstergelerinden olan lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni sıklığı, sedimentasyon yüksekliği, kompleman düşüklüğü, proteinüri ve zengin idrar sedimenti; renal tutulum teyid edilen hastalarda diğerlerine göre daha fazla olup, aralarındaki farklılık istatistiksel olarak da anlamlı idi ($p<0.05$). Ortalama aktivasyon süresinin daha yüksek olduğu renal tutulum teyid edilen olgularda aktivasyon belirteçlerinin de anlamlı olarak yüksek bulunması; beklediğimiz, literatür ile de uyumlu olan bir sonuç idi.

ANA pozitifliği, hastalıkta %95-100 oranında görülmektedir (85). Hastalarımızda %94.4 oranında izlenen ANA düzeyi için, renal tutulum teyid edilenler ve diğer olgular arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde %70 civarında belirtilen, hastalığın tanısında oldukça spesifik olup çoğunlukla aktif hastalığı gösteren anti Ds-DNA antikor pozitifliği (134); çalışmamızda renal tutulum teyid edilenlerde %29.6, diğerlerinde %28.6 olup toplamda %28.9 düzeyinde beklemediğimiz kadar düşük saptandı. Elde edilen bu düşük oranda ırksal farklılığının rol oynayabileceği düşünüldü. Gruplar arasında da istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Hastalık tanısında oldukça spesifik olan diğer bir otoantikor SM olup sıklığı %10-30 civarında belirtilmiştir (134). Çalışmamızda anti-SM antikor sıklığı literatür ile uyumlu olarak %15 düzeyinde görüldü, renal tutulum teyid edilenler ve diğerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Göz tutulumu ile ilişkili olan anti SS-A antikor sıklığı %30-40 civarında, genellikle anti SS-A' ya eşlik eden anti SS-B antikor sıklığı ise %15-20 civarında bildirilmiştir (134). Çalışmamızda %40.6 oranında anti SS-A antikor ve %16.1 oranında anti SS-B antikor pozitifliği görüldü. Gruplar arasında anti SS-A ve anti SS-B antikorları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Nörolojik tutulum ile ilişkili, bir diğer spesifik otoantikor anti Ribozomal-P olup hastalıkta yaklaşık %15-25 sıklıkta bildirilmiştir (82); çalışmamızda renal tutulum teyid edilenlerde %18.9, diğerlerinde %8.7 olup toplamda %11.7 sıklığında saptandı; gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Anti-Histon antikor hastalıkta %50 sıklığında görülürken ilaca

bağlı lupusta %95 sıklığında bildirilmiştir; çalışmamızda renal tutulum teyid edilenlerde %37, diğerlerinde %17.5 olup toplamda %23.3 oranında izlendi; gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.004$). Deri ve böbrek tutulumu ile ilgili olan anti-Nukleozom antikoru ise %60-90 sıklığında bildirilmiştir (134); çalışmamızda renal tutulum teyid edilenlerde %35.2, diğerlerinde %25.4 olup toplamda %28.3 oranında görüldü; aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Klinik ve laboratuvar veriler arasındaki ilişki irdelendiğinde; RF' nin malar raş olmayanlara göre, malar raş olanlarda görülen düşük oranda birlikteliği istatistiksel anlamlı olsa da literatürle uyumlu bulunmadı. Aktivasyon belirteçlerinin aktif hastalık bulguları ile görülen yüksek oranda birliktelikleri, literatürle uyumlu olup istatistiksel olarak da anlamlı idi. SS-A otoantikörünün göz tutulumu olmayanlara göre, göz tutulumu olanlarda görülen yüksek oranda birlikteliği literatürle uyumlu olmakla birlikte aradaki farklılık istatistiksel anlamlı saptanmamışken; Ro-52 otoantikörünün göz tutulumu olmayanlara göre, göz tutulumu olanlarda görülen yüksek oranda birlikteliği literatürle uyumlu olup aradaki farklılık istatistiksel olarak da anlamlı idi. RF' nin raynaud fenomeni olmayanlara göre, raynaud fenomeni olanlarda görülen yüksek oranda birlikteliği literatürle uyumlu olmakla birlikte aradaki farklılık istatistiksel olarak da anlamlı idi. Genellikle miks bağ doku hastalıklarında görülen RNP-Sm otoantikörünün raynaud fenomeni olmayanlara göre, raynaud fenomeni olanlarda görülen yüksek oranda birlikteliği literatürle uyumlu olup aradaki farklılık istatistiksel anlamlı saptandı.

Çalışmalarda gerekli endikasyonlarla re-biyopsi yapılan olguların yarısından fazlasında bir histolojik paternden diğerine transformasyon bildirilmiştir (92). Histopatolojik dönüşüm; daha ağır ya da daha hafif lezyonlar gösteren tiplere geçiş şeklinde olmaktadır. En sık görülen daha ağır lezyona geçiş evre 3' den evre 4' e olan dönüşüm olup, en sık görülen düzelme şeklindeki histolojik geçiş ise evre 4' den evre 5' e olan dönüşümdür (135). Merkezimizde, renal tutulum belirlenen 54 hastanın 44' nde altın standart yöntem olan biyopsi ile renal tutulumun teyid edildiği görüldü. Bu olguların biyopsilerinde evre 3 (%25), evre 4 (%29.5) ve evre 5 (%27.3) lupus

nefriti oranlarının yüksek olması; verilerin toplanmasında tanı anındaki biyopsilerine ulaşamayan hastaların ulaşılan sonraki biyopsi evrelerinin kullanılması ve zamanla bir histolojik paternden genellikle bir diğerine geçiş görülmesiyle açıklanabilir.

Klinik prezentasyonun histolojik bulguları doğru yansıtmadığı, bazı olgularda diffüz proliferatif LN patolojisiyle birlikte sessiz klinik olabileceği için, böbrek biyopsinin lupus tanılı tüm olgulara ve renal tutulum göstergeleri varlığında yapılması önerilmektedir (94-96). Merkezimizde kontrol amaçlı olmayıp sıklıkla tedaviye yanıtız/ dirençli vakalarda re-biyopsi yapıldığı gözlandı.

Literatürde %5-20 civarında ESRD geliştiği bildirilmiştir. Olgularımızda bu oranın %3.4 olarak az görülmesi; çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı ile açıklanabilirken, tedavilerin etkinliği ve faydasını da göstermektedir.

İleri yaş başlangıçlı lupus (İYBL) tanımlaması, hastalığın 50 yaşından sonra başladığı SLE hastalarını içerir. Bu grubun tüm SLE' li hastalar içindeki oranı literatürde %4-20 civarında bildirilmiş olup, yetişkinlerde 8-13/1 düzeyinde belirtilen kadın erkek oranının ileri yaşta östrojen uyarısının azalması nedeniyle azaldığı, 2/1 oranında görüldüğü belirtilmektedir.(136). Euro-Lupus Project çalışmasında (n:1000), İYBL' lu olgular %9 sıklığında gözlenmiş. Çalışmamızda (n:180); 23 hastada (%12.8) görülen İYBL sıklığı, literatürle uyumlu bulundu. Bu olgularda kadın erkek oranının10.5/1 oranında fazla olması, çalışmaya alınan kadınların daha fazla olmasıyla ilişkilidi. Kadınların yaş ortalaması 61.3 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 54.5 yıl olup İYBL hastalarımızın yaş ortalaması 60.7 yıl saptandı. Tüm olgularımızda %30.0 düzeyinde saptanan renal tutulum bu olgularda %21.7 oranında literatür ile uyumlu olarak azalmış izlendi.

Tablo-12: Farklı çalışmalarda İYBL' lu hastalarda klinik bulgular.

Klinik bulgular	Catoggio ve ark. (n:13)		Koh ve Boey (n:26)		Ho ve ark. (n:25)		Sayarlioğlu ark. (n:20)		Maddison PJ. (n:19)		Çalışmamız (n: 23)	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Artan(+)ve azalan(-) klinik												
Malar raş				*		*						*
Diskoid raş											*	
Fotosensitivite											*	
Alopesi		*		*						*		*
Artrit/artralji		*								*	*	
Nefrit				*		*						*
Ateş								*				*
Pulmoner hst.	*						*		*			
Göz tutulumu									*			*

(Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak, İYBL hastaları ile diğer hastalar arasında artan ve azalan klinik bulgular açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.)

İYBL hastalığında klinik bulguların özellikleri değişik çalışmalarda farklı şekilde raporlanmıştır. En çok kas-iskelet sistemi tutulumu, ateş, kilo kaybı, artrit ve serozit görüldüğü belirtilmektedir (137-140). Hastalarımızın klinik bulguları incelendiğinde; malar raş, oral aft, raynaud fenomeni ve renal tutulum sıklığının İYBL' lu olgularda azaldığı; diskoid raş ve artrit/ artralji sıklığının ise bazı çalışmalarla paralel olarak artış gösterdiği saptandı. İleri yaş başlangıçlı hasta popülasyonunda, çalışmalarda sıklığı yüksek görülen serozit, nörolojik tutulum ve göz tutulumu bizim İYBL' lu hasta popülasyonumuzda daha az gözlemlendi. Bu olgularımızda livedo, miyozit ve tromboz olmadığı gözlemlendi. Çalışmamızda İYBL' u olan ve diğer hastalarımız arasında klinik bulguların karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Diğer çalışmalar ve kendi çalışmamızda görülen klinik özellikler tablo-12' de gösterilmiştir.

Tablo-13: Bazı çalışmalarda İYBL' lu hastalarda otoantikorların sıklığı (%).

Çalışmalar	Kaynak No	RF	ANA	Ds-DNA	Ro-52	SS-B	Rnp-Sm	Sm
Catoggio ve ark.(n:13)	143	63	95	53	84	63	0	0
Koh ve Boey (n:26)	141	23,5	96,2	84,6	34,8	7,7	17,4	21,7
Ho ve ark. (n:25)	144	32	100	86	60	8	20	24
Sayarlıoğlu ark. (n:20)	145	13	90	75	-	-	-	-
Maddison PJ. (n:19)	142	63	95	53	84	63	0	0
Çalışmamız (n:23)		30,4	95,7	43,5	34,8	26,1	8,7	8,7

Koh ve Boey (141) İYBL' lu hastalarda pansitopeninin daha yüksek oranda görüldüğünü belirtmiştir. Maddison (142) ve Cattagoni (143) İYBL' lu olgularda anti-Ro antikorunun yüksek (>%80), anti-Sm antikorunun düşük (<%5) sıklığını saptamışlardır. Çalışmamızdaki İYBL olgularında lökopeni (%39,1) ve trombositopeni (%13) sıklığının azaldığı, lenfopeni (%52,2) sıklığının ise arttığı gözlemlendi. Böbrek tutulumu daha az olan bu olgularda, proteinüri (%8,7) ve zengin idrar sedimenti (%34,8) sıklığı da azalmış görüldü. Otoantikorlar incelendiğinde; Ro-52, SS-B, SS-A, Ds-DNA ve Scl-70 otoantikor sıklığında artış görülürken, Rnp-SM, Sm, Nükleozom, Histon ve Ribozomal-P otoantikorların sıklığında azalma saptandı. İYBL' lu hastalar ve diğerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Tablo-13 de otoantikorların İYBL da değişik çalışmalardaki sıklıkları gösterilmiştir.

Sonuç:

SLE' de klinik ve laboratuvar veriler hastalık tanısı ve takibinde, organ tutulumu varlığında tedavi seçiminde yol göstericidir. Tedavi, verilerin ayrıntılı değerlendirilmesinin ardından hasta bazında bireyselleştirilmelidir.

Bizim olgularımızda organ ve sistem tutulum oranları sırası ile; %84,4 kas-iskelet sistemi, %66,7 fotosensitivite, %61,1 malar raş ve %17,8 diskoid raş' in oluşturduğu cilt tutulumu, %38,9 sjögren/ göz tutulumu, %30 böbrek tutulumu, %19,4 serozit ve %10 nörolojik tutulum olarak görüldü.

Etnik ırk ve coğrafya, hastalığın seyrini, mortalitesi yüksek olan renal tutulum ve ESRD' e ilerleme riskini öngörmede en önemli belirleyici faktördür. Ayrıca hastalık tanısında kullanılan spesifik otoantikörlerin pozitiflik oranları ve bunların klinik bulgular ile ilişkisi ırksal farklılıklar gösterebilir. Bizim olgularımızda SLE için spesifik olan otoantikörlerin görülme oranları sırası ile; %94,4 ANA, %28,9 anti Ds-DNA, %28,3 anti-Nukleozom, %23,3 anti-Histon, %15 anti-Sm, %11,7 anti Ribozomal-P antikör olarak gözlemlendi. Ayrıca serozit ile anti- Histon antikoru, ateş yüksekliği ile anti-Nukleozom ve anti-Histon antikörleri, tromboz ile anti Jo-1 antikoru, sjögren/göz tutulumu ve ürtiker ile anti Ro-52 antikoru, raynaud fenomeni ile anti RNP-Sm ve anti-Sm antikörlerinin birlikteliğinin uyumlu olduğu gözlemlendi.

Renal tutulum, genellikle klinik ve laboratuvar olarak aktif hastalık bulgularına (serozit, nörolojik tutulum, ateş yüksekliği, lökopeni, lenfopeni, trombositopeni, sedimentasyon yüksekliği, hipokomplementemi, proteinüri ve zengin idrar sedimenti) eşlik eder. Zengin idrar sedimenti varlığında eşlik edebilecek İYE düşünölmeli ve dışlanmalıdır.

Klinik prezentasyon ile histolojik bulgular arasında korelasyon olmaması, renal tutulum tanısı ve tedavi planı için yapılan böbrek biyopsinin, renal prognoz ve hastalık surveyinin değerlendirilmesi açısından takipte de yer almasını gerektirmektedir.

İYBL hastarında SLE hasta popölasyonuna benzer şekilde, klinik ve laboratuvar bulgularının farklı çalışmalarda değışkenlik göstermesi; hastalık gelişiminde etnik ırk ve coğrafyanın önemini vurgulamaktadır. Diğer çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçları irdelendiğinde; aktif hastalık göstergelerinden Lupus Nefriti ve malar raş sıklığının azaldığı görölmekle birlikte, eşlik eden komorbid durumların sık göröldüğü İYBL hasta grubunun özelliklerini karakterize edebilmek için daha geniş hasta grupları ile randomize kontrollü çok merkezli çalışmalara ihtiyacımız vardır.

Hastalığın ölkemizdeki seyrini belirlemek, organ tutulumlarına yönelik tedavi planını doğru yapabilmek ve hastalık surveyi üzerine katkıda bulunabilmek için Türkiye coğrafyamızda geniş hasta grupları ile çok merkezli çalışmaların yapılması yol gösterici olabilir.

Hastalığın etyolojisinin aydınlatılması sonrasında hedefe yönelik daha spesifik tedavilerin gündeme gelmesi ve tedavi başarısının artması söz konusu olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Goldman L. Systemic Lupus Erythematosus In: Goldman L. (eds). Cecil Textbook of Medicine. 21st edition; New York: Elsevier Saunders; 2000.1509-17.
2. C S Lau. Who's afraid of the big bad wolf? Fifth Tay Chong Hai lecture of the national arthritis foundation of Singapore. APLAR J Rheum, 2004;7:83-6.
3. De Albuquerque D A, Ebling F M, Lienesch D W, Singh R R, B. H. Hahn B H. Analyses of serum levels of type1, type2 and type3 cytokines reveal multiple abnormalities in lupus-prone (NZB-NZW) F1 mice. APLAR J Rheum 2004;7:3-10.
4. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J et al. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheum 2000;18:565-5.
5. Mok CC, Tang SSK, Incidence and predictive factors of renal disease in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med 2004;1: 791.
6. Schieppati A, G. Remuzzi G. Novel therapies of lupus nephritis.In: Barry M. Brenner Eds. Current opinion in Nephrology and Hypertension, 21th Edition, Wolters Kluwer health/ Lippincott Williams&Wilkins, 2008;17:156-5.
7. Cameron JS. Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 1999;10:413-11.
8. Gruppo Italiano per lo Studio della Nefrite Lupica. Lupus nephritis: prognostic factors and probability of maintaining life-supporting renal function 10 years after the diagnosis. Am J Kidney Dis1992;19:473-6.
9. Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary and hematologic disease, Ann Intern Med 1995;122:940-10.
10. Merrel M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. J Chronic Dis 1995;1:12-32.
11. <http://www.lupus.org.nz/history.html> erişim tarihi: 2011
12. Danchenko N. Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden Lupus, 2006;15:308-18.
13. Appel GB, Radhakrishnan J, D' Agati V. Secondary glomerular disease. In: Brenner BM, Levine SA, (eds). The kidney. 8th edition. Philadelphia: WB saunders, 2007;1067-148.
14. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL et al. Systemic lupus erythematosus, In: D L Kasper (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition. London: McGraw-Hill, 2005;1960-8.
15. Lea J. Lupus nephritis in African Americans, Am J. Med. Sci. 2002;323:85-9.
16. Tsao BP. An update on genetic studies of systemic lupus erythematosus, . In Tsao BP (ed), Curr Rheum. 2002;4:359-8.
17. Harley JB, Moser KL, Gaffney PM et al. The genetics of human systemic lupus erythematosus. Curr Opin Immunol 1998;10:690.

18. Jarvinen P, Kaprio J, Makitalo R et al. Systemic lupus erythematosus and related systemic diseases in a nationwide twin cohort: An increased prevalence of disease in MZ twins and concordance of disease features. *J Intern Med*, 1992;231:67.
19. Deapen D, Escalante A, Weinrib L et al. A revised estimate of twin concordance in SLE, *Arthritis Rheum* 1992;35:311.
20. Block SR, Lockshin MD, Winfield JB et al. Studies of twins with Systemic lupus erythematosus, A review of the literature and presentation of 12 additional sets. *Am J Med* 1975;59:533.
21. Hochberg MC, Florsheim F, Scott J et al. Familial aggregation of SLE. *Am J Epidemiol*, 1985;122:526.
22. Lavrence JS, Martins CL, Drake GL. A family survey of lupus erythematosus Heritability. *J Rheum* 1987;14:913.
23. Vyse TJ, Rozzo SJ, Drake CG et al. Control of multiple autoantibodies linked with a lupus nephritis susceptibility locus in New Zealand black mice. *J Immunol* 1997;158:55-11.
24. Vyse TJ, Rozzo SJ, Drake CG et al. Contributions of Ea(z) and Eb(z) MHC genes to lupus susceptibility in New Zealand mice. *J Immunol* 1998; 160:2757.
25. Rozzo SJ, Vyse TJ, David CS et al. Analysis of MHC class II genes in the susceptibility to lupus in New Zealand mice. *J Immunol* 1999;162:2623.
26. Morel L, Wakeland EK. Susceptibility to lupus nephritis in the NZB/W model system. *Curr Opin Immunol* 1998;10:718.
27. Sobel ES, Mohan C, Morel L et al. Genetic dissection of SLE pathogenesis: Adoptive transfer of Sle 1 mediates the loss of tolerance by bone marrow-derived B cells. *J Immunol* 1999;162:2415.
28. Mohan C, Alas E, Morel L et al. Genetic dissection of SLE pathogenesis. Sle 1 on murine chromosome 1 leads to a selective loss of tolerance to H2A/ H2B/ DNA subnucleosomes. *J Clin Invest* 1997;191:1362
29. Mohan C, Morel L, Yang P et al. Genetic dissection of systemic lupus erythematosus pathogenesis: Sle 2 on murine chromosome 4 leads to B cell hyperactivity. *J Immunol* 1997;159:454.
30. Morel L, Mohan C, Yu Y et al. Functional dissection of systemic lupus erythematosus using congenic mouse strains. *J Immunol* 1997;158:6019.
31. Mohan C, Morel L, Wakeland EK, Genetic insights into murine lupus. *In* Kammer GM, Tsokos GC (eds). *Lupus: Molecular and Cellular Pathogenesis*. Totowa: Humana Pres; 1999;124.
32. Watson ML, Rao JK, Gilkeson KS et al. Genetic analysis of MRL/ lpr mice: Relationship of the Fas apoptosis gene to disease manifestations and renal disease-modifying loci. *J Exp Med* 1992;176:1645.
33. Russel JH, Rush B, Weaver C et al. Mature T cells of autoimmune lpr/ lpr mice have a defect in antigen- stimulated suicide. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:4409.
34. Cohen PL, Eisenberg RA. lpr and gld: Single gene models of systemic autoimmunity and lymphoproliferative disease. *Ann Rev Immunol* 1991;9:243.

35. Hahn B H, Karpouzas G A, Betty P T. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In Hahn B H (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology* 7th edition, USA: Elsevier Saunders, 2005;1177.
36. Walport MJ, Davies KA, Morley B et al. Complement deficiency and autoimmunity. *Ann N Acad Sci* 1997;815:267.
37. Agnello V. Lupus diseases associated with hereditary and acquired deficiencies of complement. *Springer Semin Immunopathol*, 1986;9:161.
38. Bowness P, Davies KA, Norsworthy PJ et al. Hereditary C1q deficiency and systemic lupus erythematosus. *QJM*, 1994;87:455.
39. Atkinson JP, Schifferli JA, Complement system and systemic lupus erythematosus. In Kammer GM, Tsokos GC (eds). *Lupus: Molecular and Cellular Pathogenesis*. Totowa: Humana Press, 1999;529.
40. Natali PG, Tan EM. Experimental skin lesions in mice resembling SLE. *Arthritis Rheum* 1973;16:579.
41. Gasciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994;179:1317.
42. Casona CA, Ochs RL, Tan EM. Distinct cleavage products of nuclear proteins in apoptosis and necrosis revealed by autoantibody probes. *Cell Death Differ* 1998;5:183.
43. Schultz DR, Arnold PI. Heat shock (stress) proteins and autoimmunity in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:357.
44. Cavallo T, Granholm NA. Bacterial lipopolysaccharide transforms mesangial into proliferative lupus nephritis without interfering with processing of pathogenic immune complexes in NZB/W mice. *Am J Pathol* 1990;137:971.
45. Sundsfjord A, Osei A, Rosenqvist H et al. BK and JC viruses in patients with systemic lupus erythematosus. Prevalent and persistent BK viremia, sequence stability of the viral regulatory regions, and nondetectable viremia. *J Infect Dis* 1999;180:1.
46. Harley JB, James JA. Epstein-Barr virus infection may be an environmental risk factor for systemic lupus erythematosus in children and teenagers. *Arthritis Rheum* 1999;42:1782.
47. Rubin RL. Drug-induced lupus. In Wallace DJ, Hahn BH (eds), *Dubois' Lupus Erythematosus*, 5th Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997;871.
48. Manilow MR, Bardana EJ Jr, Pirofsky B et al. Systemic lupus erythematosus-like syndrome in monkeys fed alfalfa sprouts: Role of a nonprotein amino acid. *Science* 1978;216:1500.
49. Jolly CA, Muthukumar A, Avula CP et al. Life span is prolonged in food-restricted autoimmune-prone (NZB × NZW) F(1) mice fed a diet enriched with (n-3) fatty acids. *J Nutr* 2001;131:2753-7.
50. Jolly CA, Muthukumar A, Reddy CP, Fernandes G. Maintenance of NF-kappa B activation in T-lymphocytes and a naive T-cell population in autoimmune-prone (NZB / NZW) F(1) mice by feeding a food-restricted diet enriched with n-3 fatty acids. *Cell Immunol* 2001;213:122-11.
51. Kelley VE, Ferreti A, Izui S et al. A fish oil diet rich in eicosapentaenoic acid reduces cyclooxygenase metabolites and suppresses lupus in MRL/lpr mice. *J Immunol* 1985;134:1914

- 52.** Walton AJE, Snaith ML, Lochniskar M et al. Dietary fish oil and the severity of symptoms in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 1991;50:463.
- 53.** Lahita R G, Bradlow L, Fishman J et al. Estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus: Patients and family members. *Arthritis Rheum* 1982;25:843.
- 54.** Lahita R G. Sex steroids and the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1985;28:121-6.
- 55.** Lahita R G. Sex and age in systemic lupus erythematosus. *In: Lahita R G, (eds), Systemic lupus erythematosus. New York. Wiley, 1986;523-9.*
- 59.** Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. Kasper DL, *In Fauci AS, Longo DL, Braunwald E et al (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition. London: McGraw-Hill, 2005;1960-8.*
- 60.** Hochberg MC, The application of genetic epidemiology to systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol*, 1987;14:867-3.
- 80.** Edworthy SM. Clinical Manifestations of Systemic lupus erythematosus. *In Haris ED, Budd RC, Firestein GS et al (eds), Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Edition, USA: Elsevier Saunders, 2005;1201-23.*
- 81.** Biberoglu Ü, Süleymanlar A (editörler). Sistemik Lupus Eritamatozus, İliçin Temel İç Hastalıkları kitabı 2.baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1996;1916-13.
- 82.** Doğanavşargil E (editör). Klinik Romatoloji el kitabı 1. Baskı, İzmir: İzmir Güven Kitabevi Yayıncılık, 2003;238-27.
- 83.** Hahn BH, M D. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *New England J Med* 2003;349:2379-1.
- 84.** Ohlenschlaeger T, Garred P, Madsen HO, Jacobsen S. Mannose binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 2004;351:260-7.
- 85.** Goldman Lee, Ausiello Dennis. *In Ausiello D A (eds), Cecil textbook of Medicine 22th Edition, New England: Elsevier Saunders, 2006:1660-10.*
- 86.** TASSIUNAS I, BOUMPAS D. Clinical Manifestations of Systemic lupus erythematosus, *Kelley's Textbook of Rheumatology 8th Edition, USA: Elsevier Saunders, 2008;75:1263-37.*
- 87.** Mok CC, Wong RWS, Lau CS. Lupus nephritis in southern Chinese patients: clinicopathological findings and long-term outcome. *Am J Kidney Dis* 1999;34:315-8.
- 88.** Appel GB, Valeri A. The course and treatment of lupus nephritis. *Ann Rew Med* 1994;45:525-12.
- 89.** Bakir AA, Levy PS, Dunea G. The prognosis of lupus nephritis in African- Americans: a retrospective analysis. *Am J Kidney Dis* 1994;24:159-12.
- 90.** Appel GB, Radhakrishnan J, D' Agati V. Secondary Glomerüler Disease. *In: Brenner BM, Rector FC (eds), Brenner's and Rector's The Kidney 6th Edition, Boston: WB Saunders Company, 2004;1350-16.*
- 91.** Nossent HC, Henzen-Logmans SC, Vroom TM et al. Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum* 1990;33:930-7.

92. Huong DL, Papo T, Beaufile H et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Med Baltimore*, 1999;78:148-66.
93. Weening JJ, D' Agati V, Schwartz MM. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-9.
94. Waldman M, Appel GB. Update on the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2006;70:1403.
95. Ponticelli C, Moroni G. Renal biopsy in lupus nephritis – What for, when and how often?. *Nephrol Dial Transp* 1998;13:2452.
96. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:1.
97. Cervera R. European Lupus Project. *Autoimmun Rev* 5, 2006;2:180-6.
98. Steinberg AD. The treatment of lupus nephritis. *Kidney int*, 1986;84:922.
99. Contreas G. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus*, 2005;14:890.
100. Ontensen M, Villiger PM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2001;10:135-4.
101. Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB, Beitz J. Aseptic meningitis associated with rofecoxib. *Arch Intern Med* 2002;162:713-2.
102. Gracile S, Alarcon MD. Protective effect of Hydroxychloroquine on Renal Damage in Patients with Lupus Nephritis: Data from LUMINA; a multiethnic U.S Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;6:830-9.
103. Sato EI. Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2001;10:162-2.
104. Remer CF, Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus. A pilot observational study. *Lupus*, 2001;10: 480-3.
105. Callen JP. Management of skin disease in patients with lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheum* 2002;16:245-19.
106. Entani C, Izumino Y, Lida H et al. Effect of a novel immunosuppressant, FK506, on spontaneous lupus nephritis in MRL/Mpl-lpr/lpr mice. *Nephron* 64:471-4.
107. Sakuma S, Kato Y, Nishigaki F et al. Effects of FK506 and other immunosuppressive anti-rheumatic agents on T cell activation mediated IL-6 and IgM production in vitro, *Intern Immunopharm* 2001;1:749-8.
108. Pollak VE, Pirani CL, Schwartz FD. The natural history of the renal manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Lab Clin Med* 1964;63: 537-50.
109. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003;62:435-9.
110. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr opin in Rheum* 2001;13:345-6.
111. Illei GG, Austin HA, Crane M et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-9.

- 112.** Moore RA, Derry S, Systematic review and meta-analysis of randomised trials and cohort studies of mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:182.
- 113.** Houssiau FA, Vasconcelos C, D' Cruz D et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis. Lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:3934-6.
- 114.** Tumlin S. annual meeting abstract FC 046. *J Am Soc of Neph* 2004
- 115.** Houssiau FA. Systemic lupus erythematosus *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-4.
- 116.** Houssiau FA, Vasconcelos C, D' Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
- 117.** Moc CC, HO CT, Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide containing regimens. *Am J Kidney Dis* 2001;38:256-8.
- 118.** Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL et al. The prognosis of segmental glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med* 2006;119:25-8.
- 119.** Austin III, HA Klippel JH, Balow JE et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *New Engl J Med* 1986;314:614-9.
- 120.** Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *New Engl J Med* 2005;353:2219-28.
- 121.** Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and the kidney a two-edged sword. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:593-8.
- 122.** Wallace DJ, Goldfinger D, Pepkowitz SH et al. Randomized controlled trial of pulse/synchronization cyclophosphamide/apheresis for proliferative lupus nephritis *J Clin Apher* 2002;17:72-7.
- 123.** Huang DF, Tsai St, Wang Sr. Recovery of both acute massive pulmonary hemorrhage and acute renal failure in systemic lupus erythematosus patients with lupus anticoagulant by the combined therapy of plasmapheresis plus cyclophosphamide. *Transfus Sci* 1994;15:283-8.
- 124.** Braun N, Erley C, Klein R et al. Immunoabsorption onto protein A induces remission in severe systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transp* 2000;15:1367-72.
- 125.** Pfueller B, Wolbart K, Bruns A et al. Successful treatment of patients with systemic lupus erythematosus by immunoabsorption with a C1q column: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2004;44:1962-3.
- 126.** Vigna Perez M. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Res Ther*, 2006;5:83.
- 127.** Dorner T, Kaufmann J, Wegener VA et al. Initial clinical trial of epratuzumab humanized anti-CD22 antibody for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2006;8:74.

- 128.** Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus. An open-label study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3161-9.
- 129.** Cervera R, Espinosa G, D' Cruz D. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Clinical Manifestations and Diagnosis. *Eular course Rheum Dis* 2009;1-27.
- 130.** [http// www.cerebel.com/lupus](http://www.cerebel.com/lupus), erişim tarihi: 2011.
- 131.** Font J, Cervera R, Navarro M et al. Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1050-3.
- 132.** Alarcon GS, Petri M, Reveille JD et al. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus*, 2002;11:95-6.
- 133.** Bernatsky S, Joseph L, Alarcon GS et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosus: a case cohort study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:74-9.
- 134.** Rahman A, Ph D, Isenberg D, M D. Systemic lupus erythematosus-Mechanisms of Disease. *New Engl J Med* 2008;358:929-10.
- 135.** Golbus J, McCune WJ. Lupus Nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheu Dis Cli* 1994;20:213-16.
- 136.** Goldman L, Bennet JC. Cecil Textbook of Medicine, *In*: Schur PH (eds), Systemic Lupus Erythematosus. 21th Edition, New York: Elsevier Saunders, 2000;1509-17.
- 137.** Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. The effect of age on clinical and serological manifestations in unselected patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 1988;15:505-9.
- 138.** Gossat DM, Walls RS, Systemic lupus erythematosus in later life. *Med J Aust* 1982;1:297-9.
- 139.** Baer AN, Pincus T. Occult systemic lupus erythematosus in elderly men. *JAMA* 1983;24:3350-2.
- 140.** Wilson HA, Hamilton ME, Brunner CM et al. Age influences the clinical and serologic expression of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1981;24:1230-5.
- 141.** Koh ET, Boey ML. Late onset lupus: a clinical and immunological study in a predominantly Chinese population. *J Rheum* 1994;21:1463-4.
- 142.** Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *J Rheum* 1987;14:182-7.
- 143.** Catoggio LJ, Skinner RP, Smith G, Maddison PJ. Systemic lupus erythematosus in the elderly: Clinical and serological characteristics. *J Rheum* 1984;11:175-81.
- 144.** Ho CTK, Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Late onset of systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis* 1998;57:437-4.
- 145.** Sayarlıoğlu M, Topçu N, İleri yaşta başlayan sistemik lupus eritamatozus. *Van Tıp Dergisi*, 2003;10:83-4.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim s¼recinde tanıdığım, babam gibi gör¼p sevdiğim çok değerli, bilgili, ¼rnek bir insan olan Prof. Dr. Kamil Dilek hocama bizlere bilgi birikimi ve deneyiminden faydalanma fırsatı verdiği, değerli vaktini ayırma nezaketinde bulunduğu için en içten dileklerle teŐekk¼r ediyorum.

Yine asistanlık eğitimi boyunca yardımları ve ilgileri ile hep yanımda olan Prof. Dr. Mustafa G¼ll¼l¼, Prof. Dr. Alparslan Ersoy hocalarıma ve Nefroloji/ Romatoloji b¼l¼m¼nde çalıŐan, nadir bulunan g¼zel insanlardan olan b¼t¼n uzman b¼y¼klerime teŐekk¼r ediyorum. Nefroloji/ Romatoloji b¼l¼m¼nde halen çalışmaya devam eden Prof. Dr. Mahmut Yavuz ve Anabilimdalı baŐkanımız Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran hocalarımıza da teŐekk¼r ederim.

Beni bu g¼ne getiren, iyi ve k¼t¼ g¼n¼mde hep yanımda olup, maddi ve manevi desteklerini eksik etmeyen başta canım babam ve biricik ablam olmak üzere b¼t¼n aileme sonsuz Ő¼kran borçluyum.

NERMİN KENİ

ÖZGEÇMİŞ

Mayıs 1983' de Konya'da doğdum. İlkokul, ortaokul ve liseyi Konya'nın Seydişehir ilçesinde bitirdim. Eylül 2001' de Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım ve Temmuz 2007 yılında Tıp Doktoru ünvanı ile mezun oldum. Şubat 2008' de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nda Araştırma Görevlisi Doktor olarak uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı bölümde görevime devam etmekteyim.

NERMİN KENİ