



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜROTENSİN II PEPTİDİNİN RAYNAUD FENOMENİ
VE SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS
HASTALIĞINDAKİ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
YRD.DOÇ.DR.Ahmet Mesut ONAT**

MART-2007

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÜROTENSİN II PEPTİDİNİN RAYNAUD FENOMENİ
VE SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS
HASTALIĞINDAKİ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr.Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
YRD.DOÇ.DR.Ahmet Mesut ONAT**

MART-2007

ÖZET

ÜROTENSİN II PEPTİDİNİN RAYNAUD FENOMENİ VE SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALIĞINDAKİ ROLÜ

Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOĞLU
Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Yrd. Doç. Dr. Ahmet Mesut ONAT
Mart 2007, 58 sayfa

Endotel disfonksiyonu, Raynaud, hipertansiyon, aterosklerotik damar hastalığı gibi vasküler kökenli hastalıkların ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Ürotensin-II peptidi bugüne kadar tespit edilmiş en kuvvetli vazokonstrüktör maddedir. Etki mekanizmasının temelini endotel disfonksiyonu ve vazokonstrüktif mekanizmalar oluşturmaktadır. SLE, endotel disfonksiyonu için bağımsız bir risk faktörüdür. SLE hastalarının yarısına yakın bir kısmında Raynaud fenomeni bulunmaktadır. Raynaud fenomeninin etki mekanizmasında ise endotel disfonksiyonu ve vazokonstrüksiyon primer rol oynamaktadır. Biz bu çalışmada SLE hastalarında: 1) U-II peptidinin bu hastalıkta nasıl değiştiğini ve klinik farklılıklar üzerine etkisinin olup olmadığını, 2) Raynaud fenomeni olan ve olmayan SLE hastaları arasında U-II'nin etyolojideki yerini araştırmayı planladık.

Çalışmaya 15 Raynaud (-) SLE, 15 Raynaud (+) SLE'li hasta ve yaş uyumlu 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. SLE hastalarında ve Raynaud (+) SLE hastalarında kontrol grubuna göre serum ürotensin II seviyeleri belirgin olarak yüksek saptandı ($p<0,001$ ve $p<0,01$). SLE+Raynaud hastalarında serum ürotensin II seviyeleri Raynaud negatif SLE hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$). Serum ürotensin-II seviyeleri ile serum total kolesterol ve LDL arasında anlamlı pozitif yönde korelasyon ($r=0,476$, $p=0,011$ ve $r=0,460$, $p<0,024$); HDL ile anlamlı ve negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0,447$, $p=0,029$). Kontrol grubunda lipid parametreleri ile ürotensin-II arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı; ancak, total kolesterol ve LDL düzeyleri kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek HDL ise daha düşük olarak bulundu. Ürotensin-II ile hastalık aktivite skoru, ESR ve CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak, ürotensin-II peptidinin Raynaud hastalığı ve/veya SLE'de doğrudan veya dolaylı yollarla patogeneizde rol oynadığı ve bu durumun endotel disfonksiyonuna bağlı olarak gerçekleştiği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Ürotensin-II, Sistemik lupus eritematozus, Raynaud fenomeni, Vazokonstrüksiyon

ABSTRACT**THE ROLE OF UROTENSIN II PEPTIDE IN PATIENTS WITH
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RAYNAUD
PHENOMENON**

Dr. Hakan BUYUKHATIOGLU

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Coordinator: Asist. Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT

March 2007, 58 pages

Recently potential functions of urotensin II peptide in different body systems and structures have been studied due to its strong vasoconstrictor effect. Endothelial dysfunction and vasoconstrictor mechanisms constitute its basis acting mechanism. SLE is an independent risk factor for endothelial dysfunction. The Raynaud phenomenon exists in almost half of the SLE patients. Endothelial dysfunction and vasoconstriction are the major mechanism in the pathogenesis of Raynaud phenomenon. Thus, in this study we sought to find out the function of urotensin II peptide in patients of SLE and Raynaud phenomenon, and its association with disease activity.

15 Raynaud (-) SLE and 15 Raynaud (+) SLE patients and age-matched healthy controls were included in this study. Serum urotensin II levels were higher in patients with SLE and SLE+Raynaud than in controls ($p<0,001$ ve $p<0,01$). Serum urotensin II levels were significantly higher in SLE+Raynaud patients than in SLE patients ($p=0.001$). We found a significant positive correlation with serum urotensin II levels and total cholesterol and LDL ($r=0,476$, $p=0.011$ and $r=0,460$, $p<0.024$); and a negative correlation with HDL ($r=-0447$, $p=0.029$). There was no correlation between urotensin II and lipid parameters in control group. However, total cholesterol and LDL were lower and HDL was higher in patients than in controls. There was no correlation between urotensin 2 and disease activity score, ESR and CRP.

In conclusion, Urotensin II peptide might play a direct, or due to endothelial dysfunction an indirect role, in the pathogenesis of Raynaud phenomenon and systemic lupus erythematosus.

Keywords: Urotensin II, Systemic lupus erythematosus, Raynaud phenomenon, Vasoconstriction

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın gerçekleőmesi için gerekli ortamı sağlayan ve araőtırmanın baőlangıcından sonuna kadar her aőamasında danıőmanlık yaparak maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. Ahmet Mesut ONAT'a, uzmanlık eğitimim boyunca olduğu gibi bitirme tezimde de değerli bilgileri, deneyimleri ve vizyonu ile bana yon veren ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Yalçın KEPEKI'ye birlikte alıőtıėım İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki değerli hocalarıma, tım mesai arkadaşlarıma, emeklerini asla oğdemeyeceğim anneme ve babama ve gostermiş olduğu sabırdan dolayı eőime teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Hakan BÜYÜKHATİPOğLU
Gaziantep 2007

KISALTMALAR

| | |
|-------------|---|
| U-II: | Ürotensin II |
| UT-2: | Ürotensin II reseptörü |
| SLE: | Sistemik lupus eritematozus |
| SLEDAI: | SLE hastalık aktivite indeksi |
| HLA: | İnsan lökosit antijenleri |
| DHEA: | Dehidroepiandrosteron |
| VCAM: | Vasküler hücre adezyon molekülleri |
| ICAM: | Intraselüler adezon molekülleri |
| LFA: | Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijenler |
| UV: | Ultraviyole |
| RA: | Romatoid artrit |
| IM: | Işık mikroskobu |
| IF: | İmmünfloresans mikroskobu |
| EM: | Elektron mikroskobu |
| CRP: | C- reaktif protein |
| ESH: | Eritrosit sedimentasyon hızı |
| ANA: | Anti nükleer antikor |
| DLCO: | Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi |
| ACR: | “Amerikan Romatoloji Okulu” |
| ET: | Endotelin |
| GFR: | Glomerüler filtrasyon hızı |
| ds-DNA: | Çift sarmallı DNA |
| anti-Sm Ab: | Anti-smith antikorları |
| WHO: | Dünya Sağlık Örgütü |
| EDTA: | Etilen Diamin Tetra Asetikasıit |

TABLO LİSTESİ

| | | |
|------------------|---|----|
| Tablo 1. | SLE tanı kriterleri içerisinde yer alan klinik ve laboratuvar bulguların görülme yüzdeleri | 8 |
| Tablo 2. | Modifiye edilmiş WHO Lupus nefriti sınıflaması | 11 |
| Tablo 3. | SLE düşünülen bir hastada yapılması gereken rutin testler | 14 |
| Tablo 4. | Gözden geçirilmiş SLE tanı kriterleri 1997 | 15 |
| Tablo 5. | SLE hastalarında anti-nükleer antikorların spesivitesi ve sensivitesi | 17 |
| Tablo 6. | SLE'de görülen antikorlar ve ilişkili oldukları klinik durumlar | 17 |
| Tablo 7. | Lupus nefriti tedavi protokolleri | 19 |
| Tablo 8. | SLEDAI-2K değerlendirme formu | 31 |
| Tablo 9. | SLE hastaları ve kontrol grubunun demografik özellikleri | 33 |
| Tablo 10. | Çalışmaya dahil edilen hastaların aktivite indekslerinin değerlendirilmesinde kullanılan bugularının frekansı | 34 |
| Tablo 11. | Hastaların kullandığı ilaçlar | 35 |
| Tablo 12. | SLE ve kontrol grubu; SLE+Raynaud ve kontrol grubu; yalnız SLE ve kontrol grubundaki ürotensin II düzeyleri | 35 |
| Tablo 13. | Hasta ve kontrol grubunun lipid parametreleri ve hastalık aktivite skorları | 38 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | | |
|------------------|---|----|
| Şekil 1. | Ürotensin II hormonunun yapısı | 23 |
| Şekil 2. | Ürotensin II hormonunun etki mekanizması | 25 |
| Şekil 3. | Ürotensin II'nin insanlardaki etkileri | 28 |
| Şekil 4a. | Ürotensin II düzeylerinin SLE ve SLE+Raynaud hastalarında 36 gruplar arasında ve yaş uyumlu kontroller ile karşılaştırılması | 36 |
| Şekil 4b. | Gruplardaki tanımlayıcı istatistiğin grafiği | 36 |
| Şekil 5a. | Hasta grubunun ürotensin II düzeyinin yaş ile korelasyon grafiği | 37 |
| Şekil 5b. | Kontrol grubunun ürotensin II düzeyinin yaş ile korelasyon grafiği | 37 |
| Şekil 6. | Hasta ve kontrol gruplarının serum lipid parametreleri | 38 |
| Şekil 7. | Hasta grubunun lipid parametrelerinin tanımlayıcı grafiği | 39 |
| Şekil 8a. | Hastalarda ürotensin II düzeyi ile total kolesterol arasındaki dağılım grafiği | 39 |
| Şekil 8b. | Hastalarda ürotensin II düzeyi ile LDL arasındaki dağılım grafiği | 40 |
| Şekil 8c. | Hastalarda ürotensin II düzeyi ile HDL arasındaki dağılım grafiği | 40 |
| Şekil 9a. | SLEDAI skoru ile ürotensin II arasındaki korelasyon grafiği | 41 |
| Şekil 9b. | SLEDAI skoru ile CRP arasındaki korelasyon grafiği | 42 |
| Şekil 9c. | SLEDAI ile ESR arasındaki korelasyon grafiği | 42 |

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| ÖZET | I |
| ABSTRACT | II |
| TEŞEKKÜR | III |
| KISALTMALAR | IV |
| TABLO LİSTESİ | V |
| ŞEKİL LİSTESİ | VI |
| İÇİNDEKİLER | VII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Sistemik Lupus Eritematozus | 3 |
| 2.1.1. Epidemiyoloji | 3 |
| 2.1.2. Etyoloji | 3 |
| 2.1.3. Klinik Prezantasyonların Patogenezi | 6 |
| 2.1.4. Klinik Bulgular | 6 |
| 2.1.5. İlaça Bağlı Lupus | 12 |
| 2.1.6. Gebelik ve Lupus | 13 |
| 2.1.7. Tanı | 13 |
| 2.1.8. Otoantikorlar | 16 |
| 2.1.9. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi | 16 |
| 2.1.10. Tedavi | 18 |
| 2.2. Ürotensin II Hormonu Ve Fonksiyonu | 23 |
| 3. MATERYAL VE METOD | 29 |
| 3.1. Bireyler | 29 |
| 3.2. Çalışma protokolü | 30 |
| 3.3. İstatistiksel Yöntem | 32 |
| 4. BULGULAR | 33 |
| 5. TARTIŞMA | 43 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 48 |
| 7.KAYNAKLAR | 49 |

1.GİRİŞ VE AMAÇ

SLE, multisistemik tutulum yapan çok çeşitli klinik manifestasyonlar ile prezente olan kronik otoimmün bir hastalıktır. SLE'nin prognozu değişkendir; selim bir seyir görülebildiği gibi organ yetmezliği ve ölüme kadar gidebilen fulminan bir seyir de görülebilir. Son 3 dekatta 5 yıllık sağkalım oranları %90'nın üzerine çıkmıştır. SLE hastalarının yaklaşık %50'sinde vasküler tutulum görülür. Bunlar periungal eritem, livedo retikularis, telenjektaziler, Raynaud fenomeni, ürtikeryal ve purpurik vaskülitler, ve oldukça nadir görülen Chilblain lupus vaskülit, blanş atrofisi, Janeway ve Osler nodülleridir. Livedo retikularis, Chilblain Lupus vaskülitidir. Raynaud fenomeninde patofizyoloji vasküler spazmdir. Periungal eritem ve telenjektazilerde ise vazodilatör mekanizmalar rol oynar. Diğerlerinde ise immün kompleks aracılı mekanizmaların ve fibrinoid nekrozun rol oynadığı düşünülmektedir.

Ürotensin-II (U-II) kuvvetli vazokonstrüktör bir peptid olan endotelin-1'den dahi daha potent bir vazokonstriktör peptiddir. Ürotensin-II ilk olarak yaklaşık 30 yıl önce teleost balığının nörosekretuar sisteminden izole edilmiştir. U-II peptidi vasküler endotel, kalp, lökosit, beyin, spinal kord, böbrek, karaciğer, adrenal bezler, hipofiz, dalak, lökositler, incebağırsak, kolon, plasenta ve diğer dokularda izole edilmiştir. UT-2 reseptörü vasküler endotel, myokard, beyin, düz kaslar ve iskelet kaslarında, adrenal glandlarda, troidde, böbrek korteksinde bulunmaktadır. Plazma ürotensin düzeyleri renal yetmezlikte, konjestif kalp yetmezliğinde, diyabette, hipertansiyonda ve portal hipertansiyonda yüksek olarak bulunmuştur. Ürotensin peptidinin birçok organ ve hastalıklardaki fonksiyonu araştırılmıştır. Ürotensin vücutta pek çok dokuda farklı etkileri bulunan bir peptiddir. Ancak temel olarak kardiyorenal ve vasküler sistem üzerinde vazokonstrüktör ve vazodilatör etki gösterir. Vasküler sistem üzerindeki etkilerindeki değişkenlik tam olarak açıklanamasa bile endoteldeki disfonksiyondan kaynaklanabileceği öngörülmüştür. Özellikle kardiyovasküler iskemik olaylarda, ateroskleroz patogenezinde ve pulmoner hipertansiyonda rol oynadığı düşünülmektedir.

SLE hastalarında kardiyovasküler olay insidansı ve ateroskleroz normal populasyona göre daha yüksek oranda görülmektedir. SLE'de vazokonstrüktör mekanizmalar, pulmoner hipertansiyonu olanlarda, vaskülitli olanlarda ve özellikle de Raynaud fenomeni olanlarda rol oynamaktadır. SLE hastalarında endotel disfonksiyonu görülmektedir. U-II'nin ise salınım yerlerinden birisi de vasküler endoteldir ve aynı zamanda major olarak etki yeri vasküler endoteldir.

SLE hastalarının aktivitesinin değerlendirilmesinde birçok aktivite indeksi kullanılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda hem kullanılabilirlik hem de güvenilirlik açısından en çok kabul gören indeks SLEDAI'dir. Bu indeks klinik ve laboratuvar parametreleri içermekte olup skora esasına dayanmaktadır.

Raynaud fenomeni primer ve sekonder Raynaud diye ikiye ayrılır. Primer Raynaud yalnız başına görülebildiği gibi daha sonradan gelişebilecek olan romatolojik hastalıkların öncül bulgusu olabilmektedir. Sekonder Raynaud fenomeni ise pek çok romatolojik hastalıkla beraber bulunabilmektedir. SLE hastalarında sekonder Raynaud görülme oranı yüzde 40 civarındadır.

Sonuç olarak ürotensin II peptidi endotelial disfonksiyonu olan hastalarda vazokonstrüktör etkiler göstermektedir ve çeşitli çalışmalarda serum lipid parametreleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. U-II'nin serum LDL düzeyi ile ilişkisinin muhtemelen endotelial disfonksiyona bağlı olduğu iddia edilmektedir. Benzer şekilde Raynaud hastalarında temel patofizyolojik mekanizma vazokonstrüksiyondur ve bu mekanizma U-II peptidiyle ortak bir fizyolojik mekanizma olan Rho/Rho kinaz aracılı hücre içi ikincil iletim sistemidir. SLE'de kardiyovasküler olaylar ve ateroskleroz insidansı normal popülasyona göre yüksektir. Bunun da en önemli sebeplerinden birinin endotelial disfonksiyon olduğu iddia edilmektedir. Bu bilgilerin ışığında U-II peptidinin: 1) SLE hastalarında ve Raynaud (+) SLE hastalarında fonksiyonunun olup olmadığını araştırmak, 2) Serum lipid parametreleri ile; ve, SLEDAI indeksini kullanarak hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Sistemik lupus eritematozus multisistemik tutulum yapan kronik otoimmün bir hastalıktır. SLE'nin klinik gidişatı oldukça farklılık göstermektedir; bazı hastalarda selim bir seyir izlerken bazılarında ölüme kadar gidebilen fulminan seyir izleyebilmektedir. Son yıllarda uygulanan tedavi seçenekleri ile hastalığın prognozunda belirgin iyileşmeler sağlanmıştır. SLE tipik olarak relaps ve remisyon periyodları ile seyrederek (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

ABD'de SLE prevalansı 40-50/100.000'dir. Hastalığın insidansı Kuzey Amerika ve Avrupada 2-8/100.000 arasında değişmektedir. Hafif seyreden vakaların tanı alma oranının artmasıyla insidans son 40 yılda 3 kat artmıştır (2).

Coğrafik ve ırksal özellikler SLE prevalansını etkiler. Örneğin kentsel alanlarda kırsal bölgelere oranla daha fazla görülür bununla beraber Afrikalı zencilerde SLE prevalansı daha dünya geneline göre daha düşüktür (3).

Kadınlarda SLE 10-15:1 oranında daha fazla görülür, bu duruma östrojen hormonunun yol açtığı düşünülmektedir. Hastaların %65'inde başlangıç yaşı 16-55 arasındadır. %20'sinde başlangıç yaşı 16 ve altında, %15'inde ise 55 yaş ve üzerindedir (3).

Siyah ırkta prognoz daha kötüdür. Eğitim seviyesi ve sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda klinik daha kötü seyrederek. Bu da muhtemelen hastalığa ve tedaviye uyumla ilgilidir. Özetle SLE hastalarında klinik; laboratuvar özellikler, prognoz, yaş, cinsiyet ve ırk, ülke ve coğrafyaya göre farklılık göstermektedir (4).

2.1.2. Etyoloji

SLE'nin etyolojisi hala kesin olarak aydınlatılamamıştır ancak genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir.

Genetik

Çeşitli çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde konkordans oranı %14-57 oranında bulunmuştur (5). Bunun yanısıra yapılan çalışmalarda anne ve

babasında SLE bulunanlarda hastalık görülme oranı %12'dir. SLE'li annelerin çocuklarının %27'sinde anti-nükleer antikorlar (ANA) pozitif olarak bulunmuştur (6). Pekçok HLA ve non-HLA genleri etyolojide suçlanmaktadır. Normal popülasyona göre SLE hastalarında oldukça çok sayıda genetik belirteçlerin sıklığının arttığı belirtilmiştir. 2004 yılında SLE'deki bu kompleks genetik özellikler analiz edilerek hastalıkla belirgin olarak ilişkili 6 farklı kromozomda 8 lokus belirlenmiştir. Bunlar: 1q23, 1q25-31, 1q41-42, 2q35-37, 4p16-15.2, 6p11-21, 12q24, ve 16q12 lokuslarıdır (7). Muhtemelen her gen immün regülasyonun, protein yıkımının, membranlar arası peptid transportunun, kompleman ve retiküloendotelial sistemin, immünoglobulinlerin, apoptozisin ve seks hormonlarının işlev ve fonksiyonlarını etkilemektedir. Bu etkileşimlerin farklı kombinasyonları klinik prezentasyonlardaki çeşitlilikleri doğurmaktadır (8).

Hormonal Faktörler

SLE etyopatogenezinde östradiol, progesteron, dehidroepiandrosteron (DHEA), ve hipofiz hormonların rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur (9). Hormonal mekanizmaların etyolojik rolünün immün cevap üzerindeki etkilerine bağlı olarak etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Östrojen timositleri, CD8+ ve CD4+ hücreleri, makrofajları ve bazı sitokinlerin salınımlarını (IL-1) ve hem HLA hem de endotelial adezyon moleküllerinin (VCAM, ICAM) ekspresyonunu stimüle eder (10). Bunun tersine androjeler daha ziyade immünsüpresif etkiye sahiptir. Serum DHEA seviyeleri SLE hastalığının neredeyse yarısında düşüktür. Progesteron ve prolaktin de immün aktiviteyi etkilemektedir. Progesteron T hücre proliferasyonunun azaltmakta ve CD8 hücresi seviyelerini arttırmaktadır. Hiperprolaktinemi lupus hastalık aktivite artışları ile ilişkili olarak bulunmuştur. Diğer taraftan tiroid hastalıklarının insidansı ve hipotalamohipofizyer aks bozuklukları SLE hastalarında artmıştır. Özetle hormonal faktörler SLE etyopatogenezinde rol oynamaktadır ancak mekanizmalar net olarak anlaşılmış değildir (11).

İmmün anormallikler

SLE hastalarında çok çeşitli immünolojik defektler bildirilmiştir. Ancak bu anormalliklerin etyolojisi kesinlik kazanmamıştır. SLE primer olarak immün regülasyondaki anormalliklere bağlı gelişen bir hastalıktır. Bu anormalliklerin vücudun self-toleransının kaybına bağlı olduğu düşünülmektedir. Böylece

bireylerin immün toleranslarında defektler neticesinde vücudun kendi self-antijenlerine karşı da toleransı kaybolmakta ve sonuçta otoimmün yanıt oluşmaktadır (12). Sitotoksik T hücre ve supresör T hücrelerinde azalma, poliklonal T hücre sitolitik aktivitesinde bozulma, CD4+ hücresi sayısında artış, hastalığın erken fazında poliklonal B hücre aktivasyonu toleransındaki defektler, muhtemelen apoptozis ve kompleman eksikliği nedeniyle B hücre yaşam süresinin artmasıyla ilişkili B hücre toleransındaki defektler, fetal mikroşimerizmde artış, serum interferon alfa seviyelerinde artış, anormal olarak yükselmiş eritrosit Cd4 ve azalmış eritrosit CR1 seviyeleri, anormal toll-like reseptör 7 ve 9 sinyalizasyonu (TLR 7-9) SLE'de bu zamana kadar tanımlanmış immün anormalliklerdir. Ancak bu defektlerin SLE patogeneziinde nasıl bir role sahip oldukları bilinmemektedir. Son zamanlarda TLR'lerin otoimmüniteyi tetikleyici fonksiyonları üzerinde durulmaktadır. TLR 7 ve 9 interferon alfa cevabında rol oynamaktadır ve DNA/otoantikor içeren immünkompleksler CD-32 ve TLR-9 kooperasyonu vasıtasıyla dendritik hücreleri aktive etmektedir. İmmün hücrelerdeki fonksiyonel işlev bozukluğu başlayınca özellikle nükleer self peptidler antijen olarak makrofajlar, B lenfositler, dendritik hücreler gibi antijen sunucu hücrelere prezente edilir. Benzer şekilde mikroorganizmalar APC (antijen sunan hücreler) tarafından fagosite edildikten peptid yapıları vücudun immünodominant self peptidleri ile benzerlik gösteriyorsa otoimmün yanıtı tetikleyebilmektedir. Her iki mekanizmayla peptid-MHC kompleksi oluşur ve bu da otoreaktif CD4+ T hücrelerini aktive eder. Bu hücreler sitokinler (IL 4, 6 ve 10) aracılığı ile otoreaktif B hücrelerini aktive ederler. B hücreler aktivasyon sonrasında nükleer antijenler karşı antikor üreten hücrelere diferansiye olurlar. Böylece ANA ve özellikle DNA, Sm, Ro, La, nükleozom ve diğer nükleer antijenlere karşı antikor üretimi başlar. Serumdaki artmış otoantikor seviyeleri otoimmün bir hastalık başlamadan yıllar öncesinde ortaya çıkabilir. (13).

Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler muhtemelen immün sistem üzerindeki etkilerinden dolayı SLE etyolojisinde rol oynamaktadır. Virüsler spesifik immün hücreleri uyatabilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlardan sonra Lupus alevlenmeleri görülebilmektedir. Aynı zamanda SLE hastalarında Epstein Barr antikorları daha yüksek titrelere bulunmakta ve özellikle retrovirüslere karşı oluşan

antikorlar HLA antijenlerine karşı oluşan antikorlar ile homolog protein bölgelerine sahiptirler. Bu bulgulardan yola çıkarak vücuttaki antijenik yapılara benzer özellikler taşıyan virüslara karşı üretilen antikorların immün yanıtı tetiklediğine dair hipotezler öne sürülmektedir (14).

Ultraviyole ışınların keratinositleri uyardığı ve daha fazla miktarda IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF, ve TNF-alfa sekresyonuna yol açarak B hücreleri aktive ettiği ve antikor oluşumuna yol açtığı iddia edilmektedir. UV ışınlar derideki lokal etkilerinden başka makrofajları da aktive ederek sistemik otoimmün yanıtı arttırmaktadır. Aynı zamanda UV ışınlar T hücre metilasyonunu azaltarak LFA-1 seviyelerinin artışına yol açmakta ve böylece otoreaktif duruma geçen T hücresi otoantikor oluşumuna yol açmaktadır (15). Bakteriyel etkenler, viral etkenler ve UV ışınlarından başka, slika tozları, sigara içimi, ilaçlara karşı gelişen allerjiler de suçlanan çevresel faktörler arasındadır (16).

2.1.3. Klinik Prezantasyonların Patogenezi

SLE'de klinik manifestasyonlarının direkt veya indirekt olarak antikorlar ve immünkompleksler aracılığı ile meydana geldiği bilinmektedir. Örneğin böbrekte immün komplekslerin çökmesi ve kompleman aktivasyonu lupus nefritindeki doku hasarının sebeplerinden biridir. İmmünkompleksler hem normal deride hem de cilt lezyonlarında, BOS'ta, perikardda ve plevral boşlukta tespit edilebilmektedir. İmmün kompleksin patojenik potansiyeli antikorun spesivitesi, afinitesi, elektiksel yükü, kompleman sistemini ve diğer immün sistem mediyatörlerini aktive etme kabiliyeti, antijenin yapısı, boyutu ve elektriksel yüküne ve oluşan immünkomplekslerin monosit ve makrofajlar ile karaciğer ve dalaktaki temizlenme hızı tarafından belirlenir (17).

2.1.4. Klinik Bulgular

En sık görülen prezantasyon cilt semptomları, kas iskelet sistemi ve hafif hematolojik ve serozal tutulumların karışımı şeklinde olmaktadır (18). Tablo 1'de SLE'deki semptomlar ve sıklıkları gösterilmiştir. Ancak bazı hastalarda daha baskın olarak hematolojik, renal ve santral sinir sistemi tutulumları görülür. Başlangıçta baskın olan prezantasyonun daha sonra da rölatif olarak baskın olması beklenir (19).

A) Konstitüsyonel semptomlar

Bitkinlik en sık yakınmadır. Hastaların neredeyse tamamında görülür. Hastalık aktivitesi ile korelasyonu yoktur. Çoğunlukla azalmış egzersiz aktivitesi ile birlikte. SLE'ye bağlı bitkinlik steroid ve klorokin tedavisine cevap verebilir (20). Hastalık öncesinde kilo kaybı sıklıkla görülür. Çoğunlukla hastalıkla ilişkili iştah azalmasına bağlı olmakla birlikte ilaç kullanımına da bağlı olabilir (örn. diüretikler).

Kilo alımı ise iki sebebe bağlı olarak gelişir: birincisi nefrotik sendrom veya protein kaybettiren enteropatiye sekonder gelişen hipoalbuminemiye bağlı su ve tuz tutulumu diğeri ise glukokortikoid kullanımına bağlı iştah artışıdır (21).

SLE hastalarındaki ateşin yaklaşık yarısının hastalık aktivitesine bağlı olduğu düşünülür. Diğer yarısı geçirilen enfeksiyonlar ve ilaç reaksiyonları gibi diğer sebeple oluşturur. Antiinflamatuvar tedaviye veya düşük orta doz steroide cevap vermeyen ateş muhtemelen enfeksiyon kökenli veya ilaca bağlıdır. Ateşin tipi de ayırıcı tanıda önemlidir. Epizodik tipte bir ateş SLE aktivasyonu veya enfeksiyonunu düşündürürken sebat eden ateş daha çok ilaç reaksiyonuna bağlı görülür (21, 22).

Tablo 1. SLE tanı kriterleri içinde yer alan klinik ve laboratuvar bulgularının hastalığın başlangıcı, tanısı ve takibindeki görülme yüzdeleri

| Semptomlar ve Klinik Bulgular | Başlangıçtaki Yüzde % | Takip süresinde herhangi bir zamanda |
|--------------------------------------|------------------------------|---|
| Halsizlik | 50 | 74-100 |
| Ateş | 36 | 40-80 |
| Kilo Kaybı | 21 | 44-60 |
| Artrit-artralji | 62-67 | 83-95 |
| Cilt | 73 | 80-91 |
| • Malar rash | 23-38 | 48-54 |
| • Fotosensivite | 29 | 41-60 |
| • Mukozal lezyon | 10-21 | 18-71 |
| • Alopesi | 32 | 18-71 |
| • Raynaud | 17-33 | 22-71 |
| • Purpura | 10 | 15-34 |
| • Ürtiker | 1 | 4-8 |
| Renal | 16-38 | 34-73 |
| • Nefrozis | 5 | 11-18 |
| Gastrointestinal | 18 | 38-44 |
| Pulmoner | 2-12 | 24-98 |
| • Plörezi | 17 | 30-45 |
| • Effüzyon | | 29 |
| • Pnömoni | | 29 |
| Kardiyak | 15 | 20-46 |
| • Perikardit | 8 | 8-48 |
| • Üfürüm | | 23 |
| • EKG değişikliği | | 34-70 |
| Lenfadenopati | 7-16 | 21-50 |
| Splenomegali | 5 | 9-20 |
| Hepatomegali | 2 | 7-25 |
| Santral sinir sistemi | 12-21 | 25-75 |
| • Fonksiyonel | | Çoğu |
| • Psikoz | 1 | 5-22 |
| • Konvülzyon | 0.5 | 2-20 |

B) Spesifik organ tutulumu

Kas-İskelet sistemi

SLE hastalarında kas-iskelet sistemi tutulumu oldukça sık görülür. Hastaların %90-95'inde artrit veya artralji vardır. Genellikle gezici tarzda ve simetriktir. Bir eklemdaki ağrı çoğunlukla 24 saat içinde geçer. En çok dizler, karpal eklemler, özellikle proksimal interfalangiyal eklemler olmak üzere el parmak eklemleri tutulur. Sabah tutukluğu romatoid artrit (RA) olduğu gibi saatlerce sürmez dakikalar içerisinde geçer. Genellikle SLE'deki eklem tutulumu deformite bırakmaz ancak %10-15'inde fleksiyon anormallikleri, kuğu boynu deformiteleri, ulnar deviyasyon gibi RA'da sık görülen deformiteler olabilir. Bu deformiteler uzun süredir hastalığı olanlarda, anti SS-A veya SS-B antikolları pozitif olanlarda daha sık görülme eğilimindedir. RA'nın tersine eklemlerdeki deformiteler tedavi ile azalabilir.

Kaslarda hassasiyet, myalji veya kas güçsüzlüğü hastaların %70'inde görülür. Ancak ciddi kas güçsüzlüğü, myozit ve myalji kısmen nadirdir (%10-15). SLE dışında kullanılan ilaçlar da kas güçsüzlüğüne neden olur (glukokortikoidler, klorokin). Hastaların %60'ında fibromyalji görülür.

SLE hastalarında tendon tutulumları %10 hastada görülür. Bunlar epikondilit, rotator kaf tendiniti, aşil tendiniti, posterior tibial tendinit ve plantar fasiyiti içerir (23, 24).

Mukokutanöz semptomlar

Hastaların çoğunda hastalık seyri sırasında mukokutanöz lezyonlar görülür. En sık görülen lezyonlar güneşe çıkınca şiddetlenen veya ortaya çıkan malar rash ve yanak ve burun çevresindeki eritemlerdir. Bunun dışında vücudun çeşitli bölgelerinde diskoid lezyonlar ve alopesi görülebilir. Diskoid lezyonlar bazen skar bırakacak ölçüde şiddetli olabilir. Alopesi sık bir bulgudur ancak kellik görülmez. Birçok hastada genellikle ağrısız olan oral ve nazal ülserler görülebilir. Bir seride bu lezyonların görülme oranı %36 olarak tarif edilmiştir (23,24)

Raynaud fenomeni

Raynaud fenomeni soğuğa ve emosyonel strese karşı gelişen abartılı vasküler cevap ve bunun sonucunda oluşan bifazik renk değişikliğidir. Genellikle el ve ayak parmaklarında belirgindir. Raynaud fenomeni tanısı için anamnez ve fizik muayene yeterlidir. Raynaud fenomeni primer ve sekonder

olmak üzere ikiye ayrılır. Sekonder Raynaud'da çeşitli konnektif doku hastalıkları (skleroderma, SLE, mixed konnektif doku hastalığı, overlap sendromları, polimiyozit, dermatomiyozit, Sjögren sendromu, romatoid artrit, andiferansiye doku hastalığı ve vaskülitler), çeşitli ilaç kullanımları (bleomisin, sisplatin, klonidin, vinblastin, beta blokerler), vasküler travma ve hemoreolojik hastalıklar (soğuk aglütinin hastalığı, kriofibrinojenemi, krioglobulinemi, paraproteinemi), tıkaçıcı vasküler hastalıklar (aterosklerozis, ateroemboli ve tromboanjitis obliterans) ile birliktelik bulunur. Bu hastalıklar ile klinik birlikteliklerin tespit edilememesi, ESH ve ANA'nın negatif bulunması ve kapiller yatak incelemesinin normal olması halinde primer Raynaud fenomeni denilir. Tedavide soğuktan korunma gibi konservatif önlemlerin yanısıra, uzun etkili kalsiyum blokerleri (nifedipin, amlodipin), prostaglandin E₁ ve I₂ analogları uygulanır. Şiddetli ve tedaviye cevap alınamayan olgularda cerrahi vazokonstrüksiyon ve sempatektomi uygulanır. SLE'de Raynaud fenomeni hastalıktan erken ortaya çıkabilir. İki geniş seride SLE hastalarında görülme oranı yaklaşık %40 oranında bildirilmiştir (21, 25).

Renal tutulum

Renal tutulum hastalığın ilk yıllarında ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık yarısında semptomatik hale gelir ancak post-mortem biyopsilerde hastaların tamamına yakınında renal tutulum gösterilmiştir. Glomerülonefritlerin çeşitli tipleri görülebilir. Renal biyopsiler glomerülonefritin tipini ve yaygınlığı belirlemede faydalıdır. Renal tutulumun uygun tedavi uygulanması halinde prognozu iyidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) modifiye edilmiş lupus nefriti sınıflaması tablo 2'de gösterilmiştir (26, 27). Hastaların çoğunda renal biyopsi gereklidir. Renal biyopsi, akut renal yetmezlik, aktif idrar sedimenti (ertirosit ve lökosit silindirleri), aktif serolojik bulgular ile başvuran hastalarda -muhtemel tanı diffüz proliferatif glomerülonefrit olmasına karşın- gerekebilir. Çünkü bazı durumlarda biyopsi tedavinin değiştirilmesine neden olmaktadır (örneğin kresent oluşumu varsa). Başlangıçta biyopsinin bulunması renal biyopsinin tekrarının gerektiği durumlarda faydalı olacaktır. Ayrıca renal biyopsi beraberinde vaskülitlerin ve tübülointerstisyel nefritlerin bulunduğu durumlarda biyopsi tanı yönünden değerlidir. Bunların dışında lupus tanısı şüpheli vakalarda renal biyopsi endikedir.

Tablo 2. Modifiye edilmiş WHO Lupus Nefriti sınıflandırması

| | |
|-----------------|--|
| Klas I A | Normal glomerül (IM, IF veya EM ile) |
| Klas II | Pür mezangiyal değişiklikler |
| | a) IM ile normal, EM ve IF ile depozitler var |
| | b)Mezangiyal hiperselülarite ve IM ve/veya IF ile depozitler |
| Klas III | Fokal segmental glomerulonefrit |
| | a)Aktif nekrotizan lezyonlar |
| | b)Aktif sklerozan lezyonlar |
| | c)Sklerozan lezyonlar |
| Klas IV | Diffüz glomerulonefritler |
| | a)Segmental lezyonlar yok |
| | b) Aktif nekrotizan lezyonlar |
| | c)Aktif ve sklerozan lezyonlar |
| | d)Sklerozan lezyonlar |
| Klas V | Diffüz membranöz glomerulonefrit |
| | a)Pür membranöz glomerulonefrit |
| | b) Klas II lezyonlar ile ilişkili (a veya b) |
| Klas VI | İlerlemiş sklerozan glomerulonefrit |

Gastrointestinal sistem

Gastrointestinal semptomlar daha çok kullanılan ilaçlara sekonder olarak gelişen özofajit, gastrit ve peptik ülsere bağlıdır. Ancak SLE vaskülit (mezenterik vaskülit ve infarkt), pankreatit, peritonit ve kolite yol açabilir. Nonspesifik karın ağrısı sıktır. Karaciğer tutulumu oldukça nadir görülür (28)

Pulmoner tutulum

SLE'de plörezi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, pnömonitis, intersitisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner hemoraji görülebilir. Antifosfolipid antikorları pozitif olanlarda tromboembolik olay riski artmıştır. Dispne, epizodik göğüs ağrısı, akciğer volümünde progresif azalma sönmüş akciğer sendromunu akla getirmelidir. Pulmoner fonksiyon testleri sıklıkla belirgin olarak anormaldir, restriktif paternde değişiklikler dispne ortaya çıkmadan görülür (29).

Kardiyovasküler tutulum

SLE'de önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Ateroskleroz gelişimi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının sıklığı artmıştır. Aynı zamanda karotis duvar kalınlığı da daha artmış olarak bulunmuştur. Klinikte en sık perikardit ile karşılaşılmaktadır. Libman-sacks endokarditi de denilen verrükoz endokardiyal tutulum klinik olarak sessiz seyrederek ancak zaman içinde kapak

yetmezliğine yol açabilir ve aynı zamanda tromboemboliler için de kaynak olabilir. Gebelerde ise neonatal lupus intrauterin olarak gösterilebilen veya konjenital kalp bloğu şeklinde de prezente olabilen değişik derecelerde kalp bloklarına neden olabilir. Bunların dışında SLE hastalarında koroner arter hastalığı riski artmıştır (30,31).

Nörolojik tutulum

Nörolojik komplikasyonlar; kognitif defektler, organik beyin sendromları, deliryum, psikoz, baş ağrısı, nöbet ve/veya nöropatileri içerir. Daha az sıklıkla da hareket bozuklukları, kraniyal nöropatiler, miyelitler ve menenjitler görülebilir. Psikoz SLE'de görülen çeşitli psikiyatrik manifestasyonlardan birisidir. Bunun dışında depresyon, anksiyete ve mani de görülebilir. Antifosfolipid antikorların varlığında oluşan tromboembolik olaylar inme, nöbet ve kognitif defektlere neden olabilir (32,33).

Göz tutulumu

Göz tutulumu SLE hastalarında oldukça sık görülür, en sık görülen göz bulgusu keratokonjonktivitis sicca'dır. Atılmış pamuk manzarası tarzındaki retinal vaskülit nadir olarak görülür. Sklerit ve anterior üveit de görülebilir (34).

Hematolojik tutulum

Tüm kan hücreleri serilerinde anormallikler görülebilir. Trombofili ve tromboembolik olay riski artmıştır. Hastaların %40-60'ında lökosit sayısı $4500/\text{mm}^3$ 'ün altındadır; ancak, bu rakam $2000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmedikçe semptomatik değildir. Birçok hastada kronik hastalık anemisine bağlı orta derecede anemi görülür. Hemolitik anemi nadirdir ancak şiddetli seyredebilir. Trombositopeni de oldukça sık görülür ancak trombosit sayısı 25.000 altına düşmedikçe kanama görülmez. Diğer hematolojik anormallikler de hipokomplementemi, ESR yüksekliği ve gamaglobulin yüksekliği olarak söylenebilir. SLE hastalarının bazılarında özellikle de antifosfolipid antikor pozitif olanlarda tromboembolik olaylara eğilim artmıştır. Birçok hastada periferik lenfadenopati ve splenomegali görülür (35,36).

2.1.5. İlaça Bağlı Lupus

Daha önce SLE'yi düşündüren bulguları yokken ilaç alımı sırasında lupus benzeri hastalık oluşması ve ilacın kesilmesinden sonra bulguların kaybolması ile karakterizedir. Prokainamid, metil dopa, hidralazin,

klorpromazin, izoniazid klinik tablo ile ilişkisi gösterilmiş ilaçlardır (37). Klinik bulgular artralji, makülopapüler döküntü, serozit, ateş, anemi ve lökopeni şeklinde görülebilir. ANA, nükleer histon antikolarınca oluşturulur ve homojen paterndedir (38). Anti histon antikolar, ilaca bağlı lupus için karakteristiktir fakat spesifik değildir. Etken ilacın kesilmesinden 4-6 hafta sonra hastalık kaybolur fakat ANA pozitifliği 6-12 ay devam edebilir.

2.1.6. Gebelik ve Lupus

Özellikle nefrit ve hipertansiyonu olan aktif lupus hastalarında gebelik hastalığının alevlenmesine yolaçabilir ve buda fetus için kötü prognozla ilişkilidir (39). Diğer taraftan hastalığı 4-6 aydır remisyonda olanlarla normal gebelerin gebelik sonucu benzerdir (40). Bu konuda son zamanlardaki çalışma sonuçları çelişkilidir. Bir çalışmada gebelerde alevlenme oranında artış; diğer bir çalışmada azalma bildirilmiştir (40,41). Maternal Anti-Ro pozitifliği yenidoğanda tam kalp bloğu ile ilişkilidir. Anti-fosfolipid antikor pozitifliği olan kadınlarda özellikle ikinci trimesterde düşük insidansı artmıştır (42). Bu nedenle tekrarlayan mid-trimester düşüklüklerinde antifosfolipid antikor bakılmalıdır.

2.1.7. Tanı

Lupus hastaları çok çeşitli manifestasyonlar ile prezente olabilmektedir. Bu yüzden tanı koymak kimi zaman güç olabilir. Bazı hastalar malar eritem, artrit-artralji, plevral effüzyon, cilt bulguları, manifest laboratuvar ve serolojik bulgular ile prezente olabildiği gibi kimileri ise izole organ tutulumları veya izole sitopeniler ile başvurabilir ve yıllar içinde semptomatik olabilir veya olmaz (43).

SLE hastalığı diffüz lenfadenopati, purpura, kolay morarma, hepatosplenomegali, periferik nöropati, endokardit, myokardit, intersitisyel pnömonitis ve aseptik menenjit şikayetlerinden bir veya birkaçı ile başvuran genç bir bayan hastada akla gelmelidir. Bunun dışında pansitopeni, lökopeni, trombositopeni, anemi bulunan hastalarda da SLE akla gelmelidir. Renal tutulum genellikle asemptomatik olduğundan yukarıda prezentasyonlardan bir veya birkaçı bulunan her hastada idrar tetkikleri ve mikroskopisi dikkatle değerlendirilmedir. Pozitif coombs testi, düşük kompleman seviyeleri ve cilt biyopsisi ile tespit edilen dermal-epidermal bileşkede immün depozitler de

SLE'yi düşündürmelidir. SLE düşünülen bir hastada yapılması gereken rutin testler tablo 3'te gösterilmiştir (44).

Tablo 3. SLE düşünülen bir hastada yapılması gereken rutin testler

| |
|---|
| Tam kan sayımı |
| Serum kreatinin, üre, albumin, total protein |
| İdrar tetkiki, idrar mikroskopisi |
| 24 saatlik idrar analizi (proteinüri ve kreatinin klirensi için) |
| Antinükleer antikolar (ANA) |
| Antifosfolipid antikoları |
| Anti-ds DNA |
| Anti Smith antikoları (anti-sm) |
| Kompleman seviyeleri (total kompleman seviyesi, C ₃ , C ₄) |
| Sifiliz için serolojik testler |
| Ekokardiografi |

Tanı açısından görüntüleme yöntemleri faydalı olmasına karşın direkt akciğer grafisi dışındakiler rutin değildir. Tutulan eklemlerin direkt grafileri, gerekirse ileri akciğer görüntülemeleri, eğer hasta renal yetmezlik ile başvurduysa post-renal bir obstrüksiyonun ekarte edilmesi için batın USG'nin; perikardiyal bir tutulumdan şüpheleniliyorsa veya emboli kaynağı araştırılıyorsa ekokardiyografinin; karın ağrısı nedeni olarak pankreatitten şüpheleniliyorsa batın tomografisinin; fokal nörolojik veya kognitif disfonksiyon bulguları varsa kraniyal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinin yapılması gerekir. Bunun dışında mezenterik veya ekstremitte arterleri gibi orta büyüklükteki arterleri tutulan vaskülit şüphesi varsa anjiyografi yararlı olabilir (45). Ayrıca eğer pulmoner emboliden şüpheleniliyorsa pulmoner sintigrafi, pulmoner anjiyografi, pulmoner hemoraji ve interstisyel pnömoni de tanıda düşünülüyorsa DLCO ve yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi yapılabilir. Organ biopsileri SLE tutulumunun gösterilmesi gereken renal tutulum ve karaciğer tutulumu gibi bazı durumlarda gerekli olabilir (46).

SLE tanısı için dünyada kabul gören kriterler 1997 ACR (eski adı ARA) tarafından revize edilen tanı kriterleridir. Tanı için en az 4 kriterin hastada mevcut olması beklenir (Tablo 4). Ancak 2 veya 3 kriterin de pozitif olduğu durumlarda LUPUS tanısı şüphelidir. Bu tanı kriterlerinin spesivite ve

sensitivitesi %95 civarındadır. Zaman içinde aşikar lupus gelişebileceği gibi aynı şekilde de devam edebilmektedir (47).

Tablo 4. Gözden Geçirilmiş SLE tanı kriterleri 1997

| |
|--|
| <p>1- Malar raş Yanaklarda ve burun sırtında düz veya kabarık, nazolabiyal olukları koruyan sabit eritem</p> |
| <p>2- Diskoid raş Keratotik skarlar ve foliküler tıkaçlar gösteren, deriden kabarık eritemli plaklar</p> |
| <p>3- Fotosensitivite Hasta öyküsünde veya hekim gözleminde güneş ışığına reaksiyon olarak gelişen döküntü ve/veya hastalık belirtilerinde ağırlaşma</p> |
| <p>4- Oral ülserler Hekim tarafından görülen ağrısız, mum alevi şeklinde oral veya nazofarengeal ülserasyon</p> |
| <p>5- Artrit İki veya daha fazla periferik eklemden erozyon oluşturmayan artrit</p> |
| <p>6- Serozit a) Plevrit; tipik plevrit ağrısı öyküsü veya plevral frotman veya plevral efüzyon bulguları veya b) Perikardit; perikard frotmanı veya EKG bulgusu veya perikardiyal efüzyon bulguları</p> |
| <p>7- Böbrek hastalığı a) >0.5 gr/gün veya 3 (+)'ten fazla perzistan proteinüri veya b) Hücre silindirler (eritrosit, hemoglobin, granüller, tübüler veya karışık)</p> |
| <p>8) Nörolojik tutulum Metabolik bozukluğa (üremi, ketoasidoz veya elektrolit inbalansı) veya bir ilaca bağlı olmayan konvülsiyonlar ve psikoz</p> |
| <p>9) Hematolojik bozukluklar a) Retikülositözün eşlik ettiği hemolitik anemi veya b) Lökopeni (en az iki kez <4000) veya c) Lenfopeni (en az iki kez <1500) veya d) Trombositopeni (<100000) (ilaca bağlı olmamalı)</p> |
| <p>10) İmmünolojik bozukluklar a) Anti-dsDNA pozitifliği veya b) Anti-Sm pozitifliği veya c) Antifosfolipid antikorlar pozitifliği 1-Anti-kardiyolipin Ig M, Ig G pozitifliği veya 2-Lupus Antikoagulanı pozitifliği veya 3- Altı aydan beri devam eden yalancı pozitif sifiliz testleri (VDRL pozitif, TPHA negatif)</p> |
| <p>11) ANA pozitifliği 1/80 ve üzerindeki titrelerde (ilaca bağlı olmamalı)</p> |

2.1.8. Otoantikolarlar

ANA SLE için en önemli tanısal testtir. Eğer SLE'den şüpheleniliyorsa mutlaka yapılmalıdır. SLE tanısı almış hastaların büyük çoğunluğunda ANA titresini 1/160'ın üzerindedir. Sağlıklı bireylerde yanlış ANA pozitifliği (1/40 ile 1/320) titreleri için yüzde 3 ile 30 arasında değişir (48). ANA Sjögren hastalarında %68, sklerodermada %40-75, JRA'da %16, RA'da ise %25-50 oranında pozitifdir. Daha önceden bir romatolojik hastalığa sahip olanlarda ANA'nın prediktif değeri %30-40 arasındadır (49).

Anti-ds DNA ve anti-Sm antikoları SLE'de hastalığına yüksek oranda sensitiftir. Çeşitli çalışmalarda belirlenen tanısal değeri olan antikoların sensitivitesi, spesivitesi ve prediktif değerleri tablo 5'da gösterilmiştir. Bazı antikolar bazı klinik prezentasyonlar ile ilişkilidirler bunlar da tablo 6'da özetlenmiştir. Bunların dışında eğer diğer romatolojik hastalıklar ile birliktelik veya çakışma düşünülüyorsa SLE hastalarında anti Scl-70, anti PM-1, anti Mi-1, anti Jo-1, anti Ku, anti nukleol, anti sentromer antikoları faydalı olabilmektedir (50).

2.1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

SLE oldukça değişken klinik manifestasyonlarla seyrettiği için hastaların sistematik olarak, dikkatli şekilde değerlendirilmesi gerekir. Düzenli kontroller sırasında hastaların hastalığa uyumu, koruyucu önlemler ve tedavi ele alınır. Takip sırasında ESH, tam kan sayımı, periferik yayma, idrar tetkiki, kreatinin klerensi, 24 saatlik idrarda protein kaybı, C-reaktif protein (CRP), sistem tutulumu ve ilaç toksisitesine göre gerekli diğer testler görülür. ESH aktif hastalık sırasında sıklıkla yükselirken hastalık aktivitesinin monitorizasyonunda faydalı değildir. CRP sıklıkla normal veya artrit ve serozit hastalarında hafif yüksek bulunur. CRP yüksek ise hastalar özellikle enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir (51).

Hastalık aktivitesinin kaydedilmesi için geliştirilmiş *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), *the British Isles Lupus Assesment Group* (BILAG) indeksi gibi standardize metotlar vardır (52, 53). Kullanılan indeks klinik çalışmaya göre değişir. Bu indekste lupusun en sık ve en önemli manifestasyonlarını kapsayan 24 bulgu yer almaktadır. SLEDAI'de maksimum skor 105 iken 40'ın üzerinde çok nadir görülür. Proteinüri, döküntü, alopesi, müköz membran lezyonları SLEDAI'de aktifken

ve sadece ilk vizitte veya rekürrenste hesaplanırken bu patolojilerin oluşturduğu hasara dikkat edilmemiştir. SLEDAI-2K'da ise proteinuri, döküntü, alopesi, müköz membran lezyonları persistan aktivite olarak kabul edilmektedir (54,55).

Tablo 5. SLE hastalarında anti nükleer antikorların sensitivitesi ve spesivitesi

| | ds-DNA | ss-DNA | Histon | Nükleoprotein | Sm | RNP | Ro | La |
|--------------------------|--------|--------|--------|---------------|------|-------|-------|-------|
| SLE | | | | | | | | |
| • sensitivite | 70 | 80 | 30-80 | 58 | 30 | 50 | 25-35 | 15 |
| • spesivite | 95 | | 50 | Orta | Orta | 99 | 87-94 | |
| • prediktivite | 95 | 50 | Orta | Orta | 97 | 46-85 | | |
| İlaca bağlı Lupus | | | | | | | | |
| • sensitivite | | 80 | 95 | 50 | 1 | | düşük | düşük |
| • spesivite | 1-5 | 50 | Yüksek | orta | | | | |
| • prediktivite | 1-5 | 50 | Yüksek | orta | | | | |

Tablo 6. SLE'de görülen antikorlar ve ilişkili oldukları klinik durumlar

| Otoantikor | Hastalığın Herhangi Bir Döneminde Pozitiflik % | Olası Klinik Asosiasyon |
|--|--|--|
| Anti-dsDNA antikor | 30-70 | Nefrit, hastalık aktivitesi |
| Anti Sm antikor | 20-40 | SLE dışında nadiren görülür |
| Anti-RNP antikor | 40-60 | Mikst kollajen doku, hastalığı, overlap |
| Anti ribozomal P0, P1, P2 antikorları | 5-10 | Nöropsikiyatrik SLE, hastalık aktivitesi |
| Anti-Ro antikor | 10-15 | Konjenital kalp bloğu, Sjögren sendromu, cilt tutulumu |
| Anti-histon antikor | 30 | İlaca bağlı lupus, idiopatik SLE, hastalık aktivitesi |
| Antikardiyolipin antikorları | 40-50 | Trombotik komplikasyon riski, fetal kayıp, ITP |

2.1.10. Tedavi

Hastaların ilk önce hastalığa ve tedaviye uyumu sağlanmalıdır. Hastanın eğitimi tedavinin başarısı açısından oldukça önemlidir. Hasta; hastalığın kendisi, seyri, tedavisi, ilaçlar ve gelişebilecek yan etkiler, ve hastalığın muhtemel komplikasyonları hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalığın klinik spektrumunun çok geniş olması nedeniyle SLE'li hastalarda tedavi, her hasta için özel olmalıdır. Aynı hasta için farklı dönemlerde hastalık aktivitesine veya o sırada tutulan sistem veya sistemlere göre farklı tedaviler uygulanabilir.

Genel koruyucu önlemler olarak aşırı fiziksel ve psikolojik streslerden, ultraviyole ışıklardan kaçınılması ve güneşten koruyucu kremlerin kullanılması önerilmelidir.

Semptomlar kontrol altına alındıktan sonraki dönemde alevlenmeler olabileceğinden yakın izlem ve idame tedavi gereklidir. İnaktif dönemde koruyucu önlemler dışında tedaviye gerek olmayabilir. Düzenli aralıklarla takip ve alevlenme belirtisi olan semptomların farkedilmesi durumunda hemen başvurması önerilerek hasta izlenir.

A) Kortikosteroidler

Tam anlamıyla SLE tedavisinin köşe taşlarıdır. Etkisi hızlı başladığı için lupus aktivitesindeki inflamatuvar bulguları azaltır. Oral tedavide günlük düşük doz, orta doz (0.5 mg/kg) veya yüksek doz (1 mg/kg) hastalığın bulgularına göre önerilir. Ancak gün aşırı steroid kullanımı lineer kemik büyümesini inhibe etmemesi, obezite, kuşingoid görünüm ve steroid kesilme sendromunun daha az görülmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Pulse steroid tedavisi ise ciddi ve hayati organ tutulumlarında verilir. Bu tedavide intravenöz metil prednizolon (500-1000 mg) 3 veya 5 gün ard arda uygulanır.

Kortikosteroid tedavi verilmeden önce hastaların bazal olarak kan basıncı ölçülmeli, kemik dansitometrisi, kan şekeri, potasyum düzeyi, lipid profili görülmelidir. Ayrıca tedavi süresince hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipokalemi, osteoporoz, avasküler nekroz, katarakt, kilo alımı, infeksiyon ve sıvı retansiyonu açısından dikkatli olunmalı ve yıllık kemik dansitometrisi çekilmelidir (56). Hastalık kontrol altına alındıktan sonra kademeli olarak steroid dozu azaltılır. Süratli doz azaltılması veya ilacın kesilmesi relaplara neden olabilir (57).

Artrit, artralji, deri bulguları, hafif ateş, hafif serozit bulguları ile seyreden hastalarda antimalaryal tedavi ve gerekirse düşük veya orta dozlarda glukokortikosteroid tedavi kombinasyonu uygulanır. Ateş ve serozit bulgularının kontrolünün güç olduğu hastalarda majör organ tutulumunda uygulanan tedaviler verilebilir. Hematolojik tutulumda ise tutulumun ciddiyetine göre yüksek doz steroid, yüksek doz steroid+ immünsüpresif ± IVIG gündeme gelmelidir.

Aktif lupus nefriti, lupus serebriti, periferik nöropati, gastrointestinal lupus vaskülit, miyokardit, lupus pnömonitisi ve hayatı tehdit edici durum veya majör organ tutulumlarında aktif hastalık tedavisi süratli ve agresif olmalıdır. Genellikle yüksek doz kortikosteroid ve immünsüpresif ajanların etkin dozlarda kombinasyonunu gerektirir (58). Bu hastalarda tedaviye antimalaryal ilaçların eklenmesi, tedavinin etkinliğinin artırılması ve anti-agregan ve hipokolesterolemik etkileri yanında doz indirimlerini kolaylaştırır ve muhtemelen atak riskini azaltır. Lupus nefriti ve diğer majör organ tutulumuna yönelik bölümümüzde uygulanan tedavi protokolü ve NIH tarafından önerilen tedavi protokolü Tablo 7’de özetlenmiştir (59).

Tablo 7. Lupus nefriti tedavi protokolleri

| SLE – Renal Tutulum Tedavisi NIH Protokolü | GÜTF Romatoloji Ünitesi |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 6 ay pulse siklofosfamid 0,75 g/m² – 1 g/m² • 1 mg/kg/gün prednizon 4 hafta süre ile kullanıldıktan sonra azaltılacak ± pulse steroid (İlk ay 3 gün) • Remisyon sağlanırsa • 3 ay ara ile siklofosfamid • Gün aşırı düşük doz steroid | <ul style="list-style-type: none"> • 500 mg siklofosfamid 7, 10, 15, 20 gün ara ile 3 kez daha sonra ayda bir, remisyon sağlanırsa 1.5, 2 ve 3 ayda bir • 1 g pulse steroid 7, 10, 15, 20 gün ara ile 3 kez daha sonra ayda bir, remisyon sağlanırsa 1.5, 2 ve 3 ayda bir • 60-20 mg steroid gün aşırı şema ile azaltılarak • Hidroksiklorokin 200-400 mg/gün • Düşük doz aspirin |

B)Antimalaryal İlaçlar

Hidroksiklorokin , 4-aminokinolon türevi, en sık kullanılan antimalaryal ilaç olup 400 mg/gün dozunda başlanır. 4-6 hafta içinde klinik yanıt beklenir. Bazı hastalarda 200 mg ile idame edilir. Yanıt yoksa kinakrin'e -9-aminoakridin bileşiği- 100 mg/gün dozunda geçilir. Kontrollü olmayan bir çalışmada kombine kullanımının mukokutanöz lezyonların yanı sıra majör organ tutulumu remisyonlarını da azalttığı gösterilmiştir (56).

Antimalaryallerin önemli immünomodülatör özellikleri vardır. Makrofaj ve dendritik hücrelerde proteozomda pH'yı arttırarak antijen prosesini ve sunumunu azaltır. Tedaviyi sınırlayan en önemli toksisite oküler birikimdir. Erken hasar geri dönüşümlü iken geç dönemde geri dönüşümsüz olabilir, bu nedenle 6 ayda bir fundoskopi ve görme alanı muayenesi önerilir. Tedaviden fayda gören hastada gebelik düşünülüyorsa ilacın kesilmesi zor bir karardır. Çoğu romatolog gebelik süresince tedaviye devam edilmesini gerektiğini, annedeki alevlenmenin fetusa getireceği zararın antimalaryal ilacın fetusa verdiği toksisiteden daha fazla olacağını düşünmektedir (60).

Antimalaryal ilaçların diğer faydalı etkileri lipoprotein profillerine olumlu etkisi ve tromboembolik olaylara karşı profilaktik etkisidir. Klorokin 2,3 oksidoskualen-lanesterol siklaz üzerine etki ederek kolesterol sentezini inhibe eder, fibroblastlarda LDL reseptör aktivitesini stimule eder ve HMG-CoA redüktaz aktivitesini arttırır (61). Tromboembolik olaylara karşı etkisinin ise platelet agregasyon inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (62).

C)Non-Steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar

NSAI ilaçlar düşük doz steroid tedavisi başlamadan önce veya antimalaryallerle birlikte kullanılır. Kortikosteroidlerle birlikte steroid dozunu azaltmak ve alterne doz steroid tedavisi sırasında lupus aktivitesini suprese etmek için ve muskuloskeletal manifestasyonlar, hafif serozit ve ateş gibi sistemik semptomlar için kullanılır (57).

Yeni COX-2 spesifik ilaçlar gastrointestinal toksitelerinin daha az olması, bronkonstriktör ve trombosit fonksiyonları üzerine etkilerinin olmaması, antikoagülasyon ilaçları kullananlarda kanama insidansını azalttıklarının gösterilmesi nedeniyle uzun süreli kullanımlarda tercih edilmektedirler (55).

D)İmmüsupresif /Sitotoksik ilaçlar

İmmüsupresif/sitotoksik tedavi alan hastalar hematolojik toksisite, karaciğer ve böbrek yetmezliği ve infeksiyon olasılığı açısından yakın takip edilmelidir (56).

Siklofosfamid

Siklofosfamid alkile edici gruptan bir kemoterapötik ilaçtır. Malign ve non-malign hastalıklarda yaygın kullanıma sahip en etkili immunosupresif ilaçlardan biridir. Siklofosfamid bir ön ilaç olup karaciğerde aktif formu akrolein ve fosforamid mustarda dönüşerek etki eder. Oral ve intravenöz yoldan verilebilir. Pulse siklofosfamid + pulse kortikosteroid ile tedavinin uzun dönem takiplerde yalnız başına metilprednizolondan daha etkili olduğu gösterilmiştir (63). Majör organ tutulumlarında ve hayatı tehdit edici durumlarda etkili olarak kullanılmaktadır. Bölümümüzce pulse steroid tedavisiyle birlikte immüsupresif ajan olarak major organ tutulumlarında ilk tercih edilen ilaçtır. İntravenöz infüzyonda aktif metaboliti akroleinin mesaneye toksit etkisi nedeniyle siklofosfamidle birlikte mesna da verilmelidir. Mesna akroleine bağlanarak detoksifiye eder. Lupus nefritinde pulse tedavi intervallerin yavaş açılmasında fayda vardır. Siklofosfamid tedavisi süresince myelosupresyon, myeloproliferatif hastalıklar, malignansi, immunosupresyon ve hemorajik sistit açısından dikkatli olunmalıdır. Siklofosfamid tedavisi nedeniyle ovaryen yetmezlik özellikle 40 yaş üzerinde ve kümülatif yüksek dozlarda daha sıktır (56).

Azatiopürin

Pürin analogu olan bir antimetabolit önilaçtır. Vücutta aktif metaboliti olan 6-merkaptopürine büyük oranda karaciğerde metabolize olarak etki gösterir. Aktif hastalık manifestasyonunda akut tedavide spesifik olarak kullanılmayıp steroid bağımlılarda doz azaltıcı veya tekrarlayan alevlenmelerde kullanılır. 1,5-2,5 mg/kg/gün idame dozlarında nefrit ve MSS tutulumu gibi ciddi durumlar daha az görülmüştür (64). Kemik iliği toksisitesi ve hepatotoksisite görülebilir.

Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetilin (MMF), siklofosfamide göre daha spesifik sitotoksisitesi ve daha iyi yan etki profili vardır. MMF mikofenolik asite hidrolize olur ve lenfosit fonksiyonunda gerekli pürin sentezinin hız belirleyici

enzimi inosin monofosfat dehidrogenazı inhibe eder. Yeni çıkan bir çalışmada proliferatif lupus nefriti hastalarında kısa dönem intravenöz siklofosfamid tedavisini takiben mikofenolat mofetil veya azatiopurin ile idame tedavisinin uzun dönem siklofosfamid tedavisinden daha etkili ve güvenli olabileceği gösterilmiştir (65).

Siklosporin A

Selektif T hücre fonksiyonunu spesifik sitokinlerin (IL-2, IFN-gama) transkripsiyonunu bloke ederek inhibe eder (66). Siklosporin A'nın kendisinin de nefrotoksisite özelliği vardır. Bu nedenle tedavide ilk aşamada tercih edilmezler.

Metotreksat

Metotroksat artiküler ve kutanöz semptomlara etkilidir, ancak organ tutulumlarında etkili değildir.

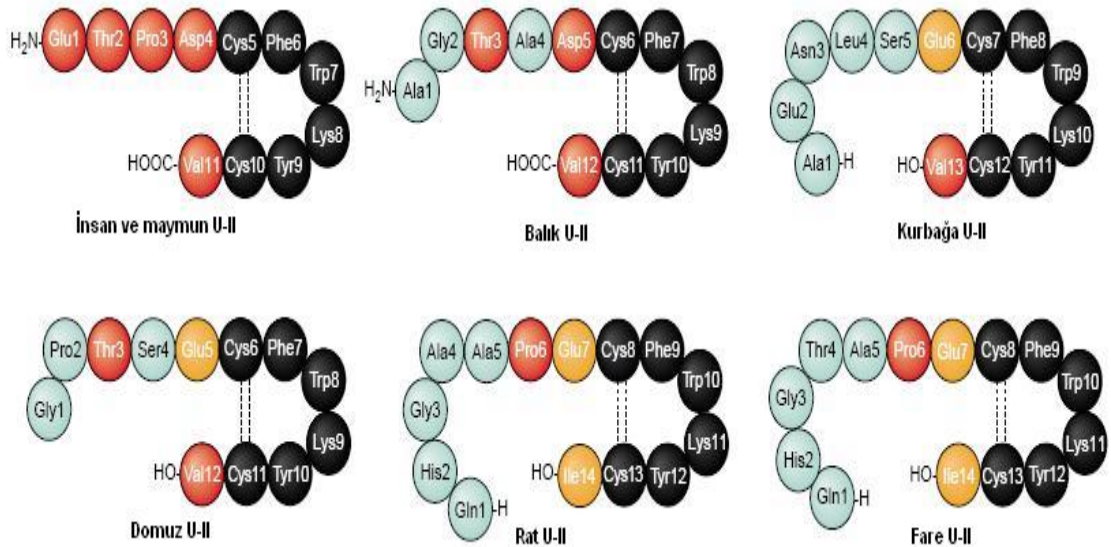
Diğer

Bunların dışında son zamanlarda kullanımda olan anti-B hücre antikoları dirençli vakalarda kullanılmakta ve olumlu yanıt alınmaktadır. Yalnız başına rituximab veya siklofosfamid ile kombine kullanımı uygulanmaktadır. Ayrıca DHEA, intravenöz immünoglobulin, talidomid, bromokriptin, zileuton, anti-CD40, LJP 394, anti-C5 kompleman monoklonal antikoları, anti-IL-10, B lenfosit stimulatörüne akrşı antikolar (BLyS), infliksimab, mizoribine, immünadsorbsiyon ve insan interlökin-1 reseptör antagonisti (anakinra) gibi çalışmaları halen devam eden rutin kullanıma girmemiş yeni tedavi seçenekleri denenmektedir.

Hematopoetik kök hücresi transplantasyonu için, hasta seçimi önemlidir. Kök hücre transplantasyonu konvansiyonel tedaviye yanıtız hastalarda düşünülebilir ancak transplant sonrasında hastaların 1/3'ünde relaps olmaktadır. Bu konuda randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir (67). İmmünablasyon tedavisi ise yine son zamanlarda gündemde olan yeni tedavi seçeneklerinden birisidir. Yalnız başına veya kök hücre transplantasyonu ile kombine uygulanımı hususunda veriler oldukça azdır. Yeni tedavi yaklaşımlarının rutin kullanıma girmesi için uzun bir zamana ihtiyaç olduğu görülmektedir.

2.2. ÜROTENSİN-II PEPTİDİ VE FONKSİYONU

U-II şu ana kadar bilinen en kuvvetli vazokonstriktör peptittir. Kuvvetli vazokonstriktör olduğu bilinen endotelin-1 'den dahi daha kuvvetli bir vazokonstriktör peptittir. U-II ilk olarak yaklaşık 30 yıl önce teleost balığının nörosekretuar sisteminden izole edilmiştir. Peptid yapısındadır ve somatostatin ile benzer peptik sekansına sahiptir. Biyolojik aktiviteden sorumlu tutulan C-terminal siklik hegzapeptid yapısı (Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys) insanlarda, domuzlarda, maymunda ve ratlarda bulunmaktadır (Şekil 1). N terminal ucu, uzunluk ve sekans olarak memelilerde farklı özellikler gösterir. İnsan U-II peptidi büyük bir öncül molekül olan pre-pro U-II molekülünden üretilir. Bu molekülün m RNA'sı vasküler endotel, kalp, lökosit, beyin, spinal kord, böbrek, karaciğer, adrenal bezler, hipofiz, dalak, lökositler, incebağırsak, kolon, plasenta ve diğer dokularda izole edilmiştir. U-II reseptörü vasküler endotel, myokard, beyin, düz kaslar ve iskelet kaslarında, adrenal glandlarda, tiroide, böbrek korteksinde bulunmaktadır. Plazma ürotensin düzeyleri renal yetmezlikte, konjestif kalp yetmezliğinde, diyabette, hipertansiyonda ve portal hipertansiyonda yüksek olarak bulunmuştur (68, 69,70)



Şekil 1. Ürotensin hormonunun yapısı

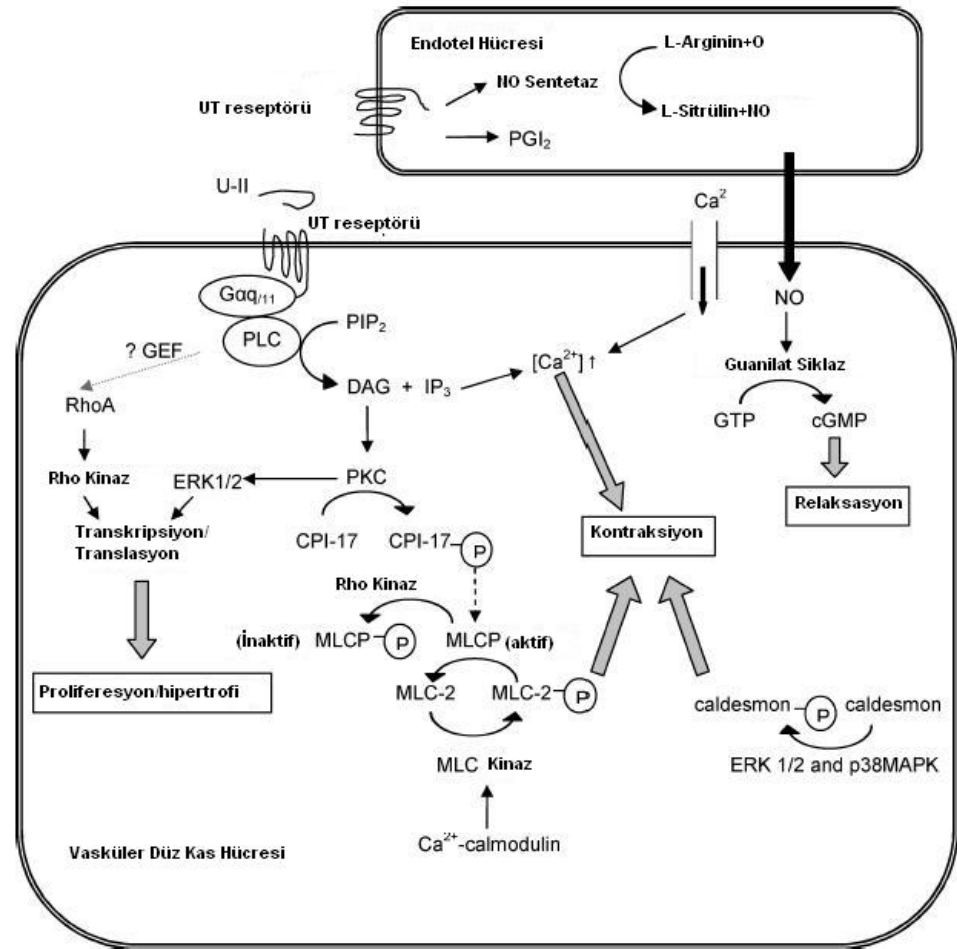
Kardiyovasküler sistemdeki rolü

U-II, endotelin-1'e göre arterler üzereinde 50 kat venler üzereinde de 10 kat daha fazla vazokonstrüktör etkiye sahiptir (69). Ancak klinik olarak etki endoteline verilen cevabın yaklaşık %30'u kadardır. Bu da muhtemelen hedef organdaki reseptör sayısına bağlıdır. U-II'nin ratlarda pulmoner arterde vazokonstrüksiyona yol açtığı bilinmektedir. Ancak bu etki hem insanlarda hem de ratlarda küçük pulmoner arterlerde görülmemektedir. U-II'nin vasküler yataktaki etkileri damarın cinsine, boyutuna göre değişmekte olup insan ve hayvanlarda farklı özellikler gösterebilmektedir. Çalışmalar U-II'nin periferik vasküler sistemde bifazik etkiye sahip olduğu yönündedir. Ürotensin II'nin fizyolojik etki mekanizmasının özeti şekil 2'de gösterilmiştir (68,70).

U-II'nin kalpte koroner vazokonstriksiyon, refleks taşikardi, fibrozis ve kardiyomiyositlerde hipertrofiye yol açtığı saptanmıştır (71). U-II'nin akut koroner sendromlarda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ratlarda myokard infarktüsü sonrası ve kronik hipoksik myokard durumlarında U-II ve UT-II reseptör ekspresyonlarında artış saptanmıştır. Yine ratlarda invitro kalp miyozitlerinde hipertrofiye yol açmıştır (71,72).

U-II kuvvetli bir vazokonstrüktör madde olduğu için hipertansiyondaki rolü araştırılmıştır. Deneysel olarak kedilere U-II infüzyonu sonrası ortalama kan basıncında ve sistemik arteriyel rezistansta artış görülmüştür. Hipertansif ve normotansif hastalar üzerinde yapılan küçük pilot bir çalışmada hipertansif hastalarda serum U-II düzeyleriyle kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon izlemiştir. Yine 62 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada normotansif bireylere göre hipertansiflerde plazma U-II düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (68, 73).

Aterosklerotik karotid arterlerde ve aortada U-II'nin ekspresyonu artmıştır. Aterosklerotik plaklarda lipid yoğunluklu düz kaslarda U-II benzeri immün reaktivitenin artması olayın patogenezinde U-II'nin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda bu plaklarda U-II'nin artmış ekspresyonunun, aterosklerotik plak gelişimini hızlandıran damar düz kas proliferasyonuna yol açtığı öne sürülmüştür. Ayrıca lokal olarak salınan U-II'nin koroner vazokonstrüksiyona ve miyokardiyal iskemiye yol açtığı gösterilmiştir (71,74).



Şekil 2. Ürotensin-II peptidinin etki mekanizması

U-II, kalp yetmezliğinde rol oynadığı düşünülen çok sayıda molekülden biridir. Son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyomiyositlerde U-II'nin ekspresyonunun ve reseptörünün arttığı ifade edilmiştir (73,75). Daha önce iskemik kalp hastalarındaki miyofibroblastlardaki ekspresyon artışının kardiyak iskemik olaylardan sorumlu olduğundan bahsedilmiştir. Aynı şekilde U-II'nin subendokardiyal myositlerdeki ekspresyonunun da artışının kalp yetmezliğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Yine ejeksiyon fraksiyonu ile negatif korelasyon bir çalışmada bildirilmiştir (74,75). Bunun yanı sıra diyastolik kalp yetmezliğinde U-II seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Burada dikkati çeken bir nokta U-II'nin normal sağlıklı bireylerde cilt damarlarında vazokonstrüksiyon, kalp yetmezlikli hastalarda ise vazodilatasyona yol açmasıdır; bu da muhtemelen kalp yetmezlikli hastalarda

endotel disfonksiyonu da bulunduğundan U-II'nin vazokonstriksiyon etkisinin ortaya çıkmasına bağlıdır (68,74,76).

Renal Sistem

İzole edilen balıklarda U-II sodyum trasportu, glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkili bulunmuştur. U-II'nin tübüloglomerüler geri besleme ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) refleks kontrolü ile GFR'nin regülasyonunda rol oynayabilmektedir (70,77). Böbrekte U-II vazodilatör ve natriüretik etkiye sahiptir. Ratlara sentetik hU-II enjeksiyonu sonrası renal arterlerde kan akımının arttığı gözlenmiştir bu etki nitrik oksit sentazın inhibisyonu ile bloke edilmiştir. İdrar U-II seviyeleri ile kan basıncı arasında bir korelasyon saptanmamıştır, ancak esansiyal hipertansyonu olanlarda ve glomerüler hastalıkla birlikte hipertansyonu olanlarda idrar U-II düzeyi daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak glomerüler bozukluğu olup normotensif olanlarda U-II seviyesi normal bulunmuştur. İnsanlarda idrar U-II konsantrasyonu renal disfonksiyonu olup diyalize girmeyenlerde seruma göre 2 kat; hemodiyaliz hastalarında ise plazmadan 3 kat daha yüksek bulunmuştur (68,78). Yine Tip 2 diyabetli hastalarda plazma ve idrar ürotensin II seviyeleri renal fonksiyonları bozuk olanlarda normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik nefropatide tübüler epitel hücrelerde U-II ve UT-II reseptör ekspresyonunda dramatik artışlar gözlenmiştir. (79,80)

Pulmoner Hipertansiyon

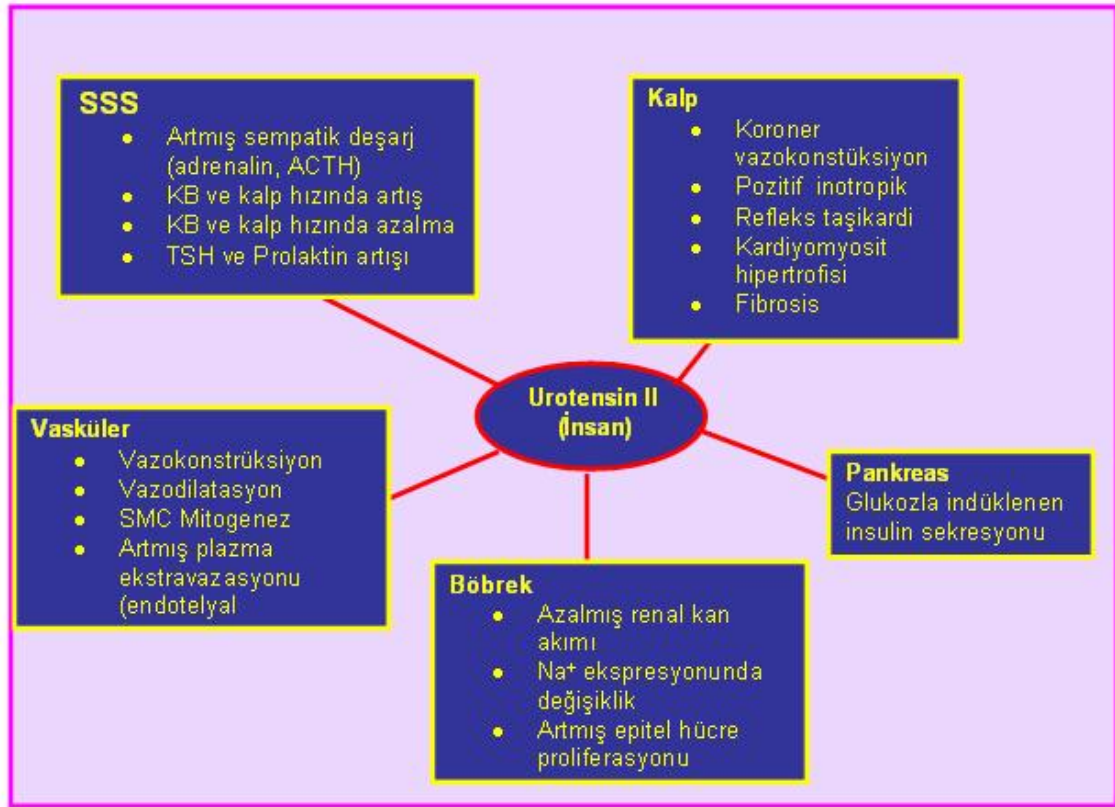
Pulmoner hipertansiyonun progresyonunda ve başlangıcında endotel disfonksiyonun merkezi bir rol oynadığı için U-II'nin vazokonstrüktif etkisinden dolayı patogeneizde önemli bir rol oynayabilir. Pulmoner hipertansiyonlu ratlarda endotel ve düz kas hücrelerinde U-II benzeri immünreaktivite artmıştır (81). Pulmoner hipertansiyonu ve sağ ventrikül hipertrofisi olan hipoksik ratlarda sağ ventrikül ürotensin II reseptörlerinde artışlar izlenmiştir. Bugün itibariyle U-II'nin pulmoner hipertansiyon üzerindeki etkileri hususunda çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Ancak endotelin-1 antagonisti olan bosentan pulmoner hipertansiyonda etkili olarak kullanılmaktadır bu konuda ürotensin II reseptör antagonistleri üzerindeki çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır (82, 83).

Diğer Etkileri

Bunun dışında beyinde, spinal korda ve motor nöronlarda U-II reseptörleri ve U-II benzeri immün reaktivite saptanması U-II'nin santral sinir sistemindeki muhtemel rolünü göstermektedir. Diyabet hastalarında plazma ürotensin II seviyelerinin yüksekliği kan glukoz seviyesinden bağımsızdır. Yine karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansif hastalarda da ürotensin seviyeleri atmış olarak bulunmuştur. Ayrıca TSH ve prolaktin düzeyi üzerine etkileri ve pankreastan insülin salınımını attırdığı, tespit edilen diğer bulgulardır (68,84,85,86).

Özet

Özetle ürotensin vücutta pek çok dokuda farklı etkileri bulunan bir peptittir. Ancak görülmektedir ki temel olarak etkileri kardiyak, renal ve vasküler sistem üzerinedir. Vasküler sistem üzerindeki etkilerindeki değişkenlik tam olarak açıklanamasa bile endoteldeki disfonksiyondan kaynaklanabileceği öngörülmüştür. Ancak henüz çalışmaların yeterli düzeyde olmayışı ve molekülünde klinik çalışmalarda kullanımının kısmen yeni olması nedeniyle patofizyolojik etkileri tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Şekil 3'de özet olarak ürotensin peptidinin insanda tespit edilen klinik etkileri özetlenmiştir.



Şekil 3. Ürotensin II'nin insanlardaki etkileri

3.MATERYAL VE METOD

3.1. BİREYLER

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji bölümünde takibi yapılan 30 SLE hastası dahil edildi. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet olarak birebir eşlenmiş 30 kişiden oluşmaktaydı. Kontrol grubundaki bireyler yine polikliniğimize ağrı nedeniyle başvuran ve sistemik hastalığı olmayıp fibromyalji, paravertebral spazm, lumber disk hernisi tanısı almış bireylerden oluşturuldu. Hastalardan 3 tanesi yeni tanı almış SLE hastasıydı diğerleri ise Romatoloji tarafından düzenli takip altındaki hastalardan oluşmaktaydı ve tedavi almaktaydılar. Aşağıdaki kriterleri taşıyan SLE hastaları çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. SLE tanı kriterlerini karşılayan yeni tanı almış veya tedavi altındaki SLE hastaları

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Diyabet hastası olması
2. Hipertansiyon hastası olması
3. Pulmoner veya portal hipertansiyon bulunması
4. Geçirilmiş myokardiyal infarktüsü öyküsü bulunması, anormal EKG bulguları bulunması
5. Sigara kullanması
6. Beraberinde eşlik eden Raynaud fenomeni dışı herhangi romatolojik hastalık bulunması

Tüm hastalar ve kontroller detaylı olarak muayene edildi. Kan basıncı ölçümleri çift koldan 10 dakikalık dinlenme süresinden sonra 2'şer kere ölçüldü. Her hasta ve kontrolden rutin biyokimya, tam kan sayımı, tam idrar, 24-saatlik idrarda proteinüri, akciğer grafisi, elektrokardiyografi, ESH ve CRP tetkikleri istenildi. Gerek görülen hastalardan Akciğer tomografisi, batin USG, kranial MRG tetkikleri istenildi. SLE hastalarından rutin olarak ayrıca ds-DNA ve ANA, raynaud fenomeni pozitif olan hastalardan SS-A, SS-B ve anti-scl70 antikorları rutin olarak istenildi. Çalışma grubunda hastalığın cinsiyet özelliğinden dolayı kadın hastalar sık olduğu için tüm hasta grubu kadın

olarak oluşturuldu. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 30 bayan hastadan oluşturuldu.

3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Tüm hastalara ikinci Helsinki deklarasyonunda bildirilen insan üzerinde yapılan araştırmalardaki etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışmaya katılan tüm hastalardan ve kontrollerden imzalı etik rıza onay formu alındı. Çalışma 2 aylık kesitsel klinik araştırma olarak planlandı. SLE hastalarından çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyanlardan Raynaud hastalığı olanlar ve olmayanlar olarak 15'şer kişilik iki grup oluşturuldu. Hastalardan ve kontrol grubundan rutin biyokimyasal parametreler ve testler için antekubital fossadan brakial venden 10 cc venöz kan alındı. CBC örneği için EDTA içeren tüpe ve seroloji ve biyokimyasal tetkikler için düz tüpe kanlar alındı. Ürotensin-II hormonu için EDTA içeren tüpe her 1 cc kan için 1/10000 oranında aprotinin ile sulandırılmış 0.6 cc SF eklenerek, derhal +4 derecede 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Serum U-II konsantrasyonu ELx800 universal microplate reader kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü (enzyme immunoassay, Phoenix Pharmaceuticals Bio Tek instruments, France). Elde edilen süpernatant ilerde çalışılmak üzere -70 derecede muhafaza edildi. SLE hastalarının aktiveteleri SLEDAI indeksine göre hesaplandı. Modifiye edilmiş SLEDAI skorlaması tablo 8'da gösterilmiştir.

Çalışmadaki hipotemizde, Lupuslu hastalarda endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler olayların görülme oranlarındaki belirgin artıştan ve Raynaud hastalarında temel patofizyolojik mekanizmalar arasında vazokonstriksiyonun yer almasından, Ürotensin II'nin vazokonstriktör etkisinden, endotel disfonksiyonundaki ve aterosklerotik olaylardaki artmış ekspresyonundan dolayı aşağıdaki maddelerin araştırılması hedeflendi:

- Serum U-II düzeyinin SLE hastalarında nasıl değişkenlik gösterdiği
- Beraberinde Raynaud bulunan SLE hastalarındaki U-II düzeyiyle Raynaud bulunmayan SLE hastalarında fark olup olmadığı
- SLE hastalarında serum U-II düzeyinin normal popülasyona göre farklılık olup olmadığı
- LDL, HDL, Trigliserid ile U-II arasındaki ilişki

Tablo 8 SLEDAI-2K Değerlendirme Formu

Tanı vizit sırasında veya önceki 10 gün içerisinde varsa değerlendirmeye alınız.

| Puar | SLEDAI skoru | Tanı | Açıklama |
|----------------------------|--------------|--------------------------|--|
| 8 | | Nöbet | Metabolik, enfeksiyon veya ilaç dışı yeni başlamış nöbet |
| 8 | | Psikoz | Gerçekleri değerlendirme yetisinde bozulma (Halüsinasyon, inkoherans, anormal dezorganize davranışlar –ilaç ve üremiyi ekarte ediniz) |
| 8 | | Organik Beyin Sendromu | Ani başlayan oryantasyon, hafıza ve diğer entelektüe fonksiyonlarda bozulmayla birlikte klinik bulgularda fluktuasyon (+) aşağıdakilerden en az ikisi: Algıda bozukluk, anlamsız konuşma, uykusuzluk, gün içi uyku hali, artmış veya azalmış psikomotor aktivite (Metabolik, infeksiyöz veya ilaç dışı) |
| 8 | | Görme bozukluğu | SLE'nin retinal değişiklikleri (Sitoid body, retinal hemoraji, seröz eksuda veya koroid hemoraji veya optik nörit)(Hipertansiyon, enfeksiyon, ilaç dışı) |
| 8 | | Kraniyal sinir bozukluğu | Kraniyal sinirlerde yeni başlayan duyuusal veya motor nöropati |
| 8 | | Lupus baş ağrısı | Non-narkotik analjeziklere yanıtız ciddi persistan baş ağrısı, migren tipi olabilir |
| 8 | | SVO | Ateroskleroz dışı yeni başlayan serebrovasküler olay |
| 8 | | Vaskülit | Ülserasyon, gangren, duyarlı parmak nodülü, periungal enfarkt, splinter hemoraji veya biyopsi veya anjiyografide vaskülit bulgusu |
| 4 | | Artrit | ≥ 2 eklemdede inflamasyon bulgusu (hassasiyet, şişlik, efüzyon) |
| 4 | | Miyozit | Kreatin fosfokinaz/aldolaz yüksekliği ile ilişkili proksimal kas güçsüzlüğü/ağrısı veya EMG değişiklikleri veya miyoziti gösteren biyopsi bulgusu |
| 4 | | Üriner silendir | Hem-granüler veya eritrosit silendirleri |
| 4 | | Proteinüri | >0,5 g/gün |
| 4 | | Hematüri | >5 eritrosit/hpf (Taş, enfeksiyon veya diğer nedenler dışı) |
| 4 | | Piyuri | >5 beyaz küre/hpf (enfeksiyon dışı) |
| 2 | | Döküntü | İnflamatuvar tip döküntü |
| 2 | | Alopesi | Anormal patchy veya diffüz alopesi |
| 2 | | Mukozal ülser | Oral veya nazal ülserasyon |
| 2 | | Plörezi | Frotmanlı veya efüzyonlu plevrötik göğüs ağrısı veya plevral kalınlaşma |
| 2 | | Perikardit | Perikardiyal ağrı ve aşağıdakilerden en az biri: frotman, efüzyon, EKG veya EKO bulgusu |
| 2 | | Kompl. Düşüklü | CH50, C3, C4 düşüklüğü |
| 2 | | Anti-DNA yüksekliği | |
| 1 | | Ateş | Enfeksiyon dışı >38 °C |
| 1 | | Trombositopeni | İlaç dışı < 100.000/mm ³ |
| 1 | | Lökopeni | İlaç dışı < 3.000/mm ³ |
| Toplam SLEDAI skoru | | | |

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmamızda iki grubun (SLE ve SLE+Raynaud) ortanca ve ortalamaları arasındaki farklar Wilcoxon signed rank testi ve paired samples t testi ile yapıldı. Kontrol grupları ile SLE hastaları arasındaki median ve median değerler arasındaki farklar yine Wilcoxon signed rank testi ve paired samples t testi ile yapıldı. T-testi için eta squared etki büyüklük değerleri için 0.01=küçük etki, 0.06=orta dereceli etki, 0.14=yüksek etki, olarak kabul edildi. Kontrol grupları ve hasta grupları arasındaki ikili korelasyonlar Pearson's ve Spearman's korelasyon testleri ile yapıldı. Sonuçlardaki uyumsuzluklar halinde non-parametrik korelasyonlar tercih edildi. İstatistiki değerlendirmeler SPSS 13.0 versiyonu ile yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. $1 < r < 0.7$ değerleri kuvvetli korelasyon, $0.7 < r < 0.3$ orta dereceli korelasyon, $0.3 < r < 0$ ise zayıf korelasyon olarak kabul edildi. Ortalama ve ortanca değerleri \pm SD olarak belirlendi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan SLE hastalarının ve kontrol grubunun ortalama yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve kan basıncı değerleri tablo 9'da gösterilmiştir. Çalışmaya hipertansiyonun U-II düzeyleri üzerindeki muhtemel etkisini ekarte etmek amacıyla primer veya sekonder hipertansiyonu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenle hastalar ile kontrol grubu yaş, cinsiyet ve kan basıncı yönünden benzer olarak oluşturuldu (tablo 9).

Tablo 9. SLE hastalarının ve kontrol grubun demografik özellikleri

| | SLE Hastası | Kontrol | |
|---------------------------------|-------------|---------|---------|
| Cinsiyet | 30K | 30K | p>0,05 |
| Ortalama yaş | 34±11 | 35,1±13 | p>0,05 |
| Sistolik kan basıncı | 115±5.1 | 110±7.3 | p=0,118 |
| Diyastolik kan basıncı | 75±3.8 | 70±3.2 | p=0,081 |
| Ortalama hastalık süresi | 2,47±2.1 | | |

Hastaların aktivite indeksine (SLEDAI) göre değerlendirilmeye alınan bulguları ve kullanılan ilaçlar tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu klorokin (27/30) kullanıyordu. 1 hastada gelişen komplikasyon nedeniyle, 2 hastada da hafif seyirli hastalık olmasından dolayı klorokin verilmedi. İntravenöz veya oral; steroid ve/veya immunosupresif tedavi seçenekleri hastalık aktiviteleri ve major organ tutulumları değerlendirilerek uygulanmaktaydı.

Kontrol grubu SLE ile yaş uyumlu bireylerden oluşturuldu. Örnek sayısı küçük olduğundan dolayı yaş değişkeninin etkisini gözardı etmek amacıyla her grup (SLE, SLE/Raynaud) kendi yaş uyumlu kontrol grubuyla ayrı ayrı analiz edildi. SLE hastaları ile Raynaud+SLE hastaları arasında U-II düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlemlendi (p=0.001). SLE hastaları ile yaş uyumlu kontroller arasında ve SLE+Raynaud hastaları ile yaş uyumlu kontroller arasında yine anlamlı farklılık saptandı (p<0.001) (Tablo 12; Şekil 4a, 4b).

Tablo 10. Çalışmaya dahil edilen hastaların aktivite indekslerinin değerlendirilmesinde kullanılan bulgularının frekansı

| BULGULAR | SAYI |
|--------------------------|------|
| Nöbet | -- |
| Psikoz | 1 |
| Organik Beyin Sendromu | -- |
| Görme bozukluğu | 1 |
| Kraniyal sinir bozukluğu | -- |
| Lupus baş ağrısı | 2 |
| SVO | -- |
| Vaskülit | 1 |
| Artrit | 5 |
| Miyozit | 3 |
| Üriner silendir | 2 |
| Proteinüri | 4 |
| Hematüri | 6 |
| Piyuri | 4 |
| Döküntü | 4 |
| Alopesi | 5 |
| Mukozal ülser | 1 |
| Plörezi | 3 |
| Perikardit | 1 |
| Kompl. Düşüklüğü | 5 |
| Anti-DNA yükseklığı | 11 |
| Ateş | 2 |
| Trombositopeni | 1 |
| Lökopeni | 6 |

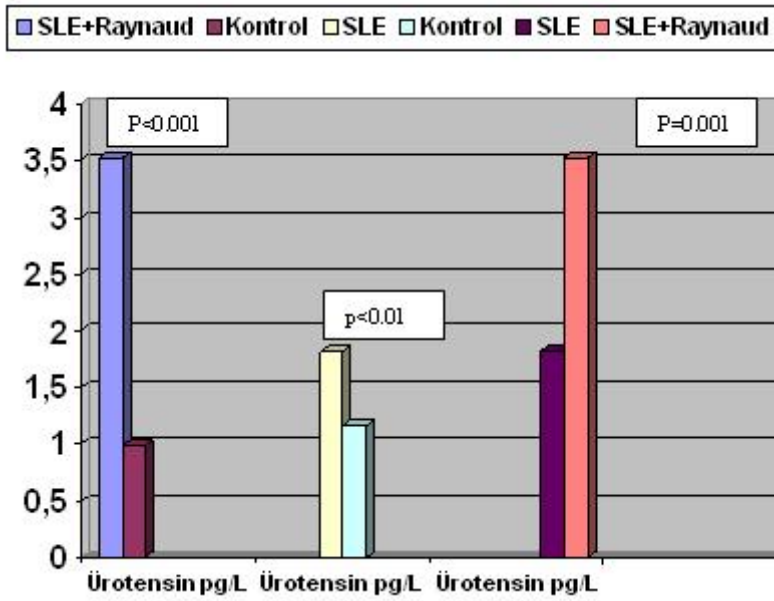
Tablo 11. Hastaların kullandığı ilaçlar

| İLAÇLAR | SAYI |
|--------------------------------|------|
| NSAİİ | 29 |
| Klorokin | 27 |
| Kortikosteroid | 21 |
| İmmunosupresif | 11 |
| İv (steroid/immunosupresif) | 7 |

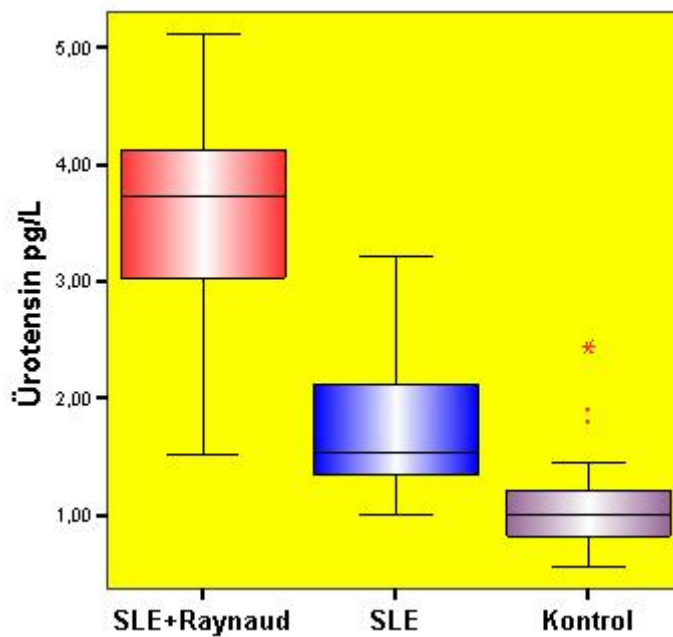
Tablo 12. SLE ve kontrol grubu; SLE+Raynaud ve kontrol grubu; yalnız SLE ve kontrol grubundaki ürotensin II düzeyleri

| | Sayı | Min | Max | Ortanca ve ortalama | Standart Sapma |
|----------------------------|------|------|------|---------------------------|-------------------|
| SLE | 30 | 1,01 | 5,12 | 2,6723 | 1,24239 |
| Kontrol | 30 | ,56 | 2,44 | 1,0855 | ,39314 |
| Raynaud (-) SLE | 15 | 1,01 | 3,21 | 1,8127 | ,73911 |
| Raynaud (+) SLE | 15 | 1,52 | 5,12 | 3,5319 | 1,03322 |

A)



B)

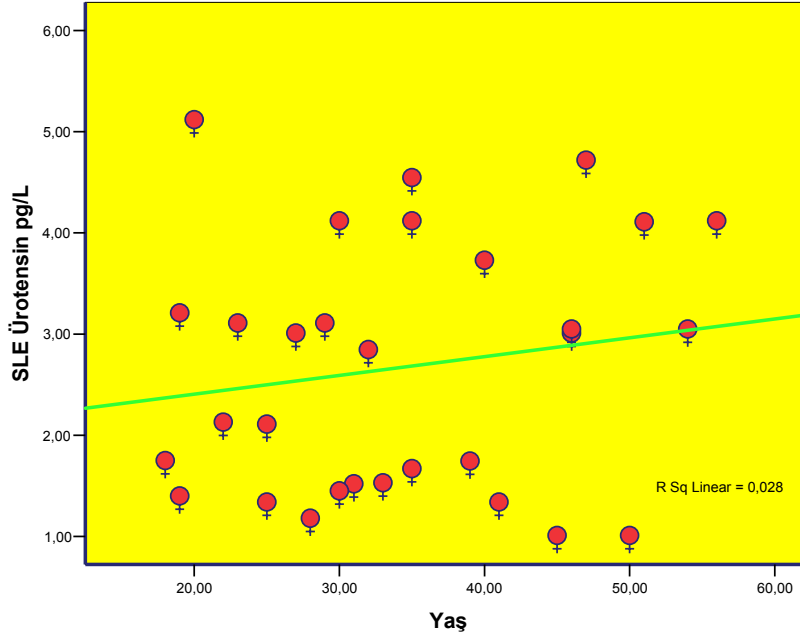


Şekil 4. a) Ürotensin II düzeylerinin SLE ve SLE/Raynaud hastalarında gruplar arasında ve yaş uyumlu kontrolleri ile karşılaştırılması. Her üç gruptaki karşılaştırmalarda $p<0.05$ olarak bulundu. b) gruptaki tanımlayıcı istatistiğin grafiği

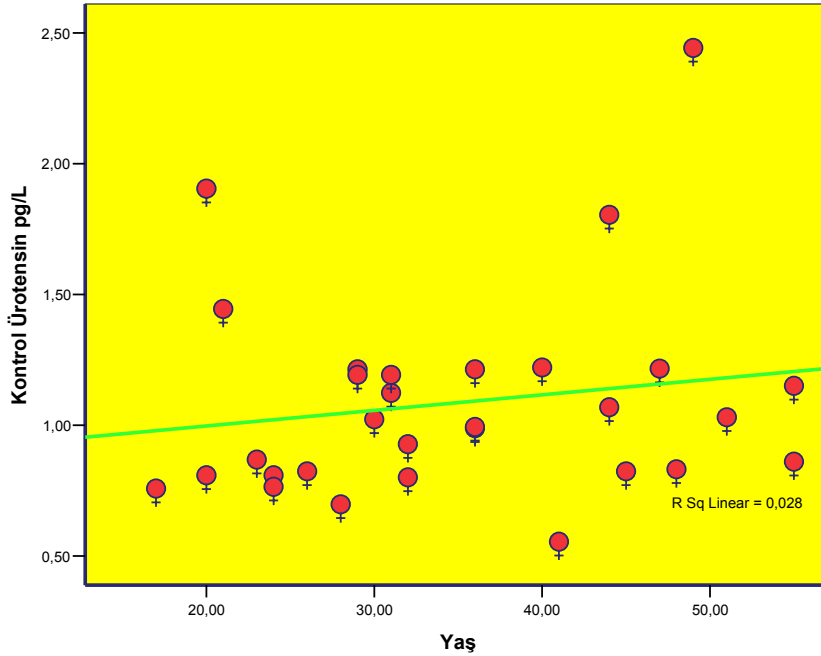
Hastalarda ve kontrollerde sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile ürotensin II düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Hasta grubunun yaşları ile ürotensin düzeyleri arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi

($r=0.179$; $p=0.345$) (Şekil 5A). Kontrol grubu ile ürotensin düzeyi arasında yine zayıf pozitif yönde zayıf korelasyon tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 5B) ($r=208$; $p=0.27$).

A)

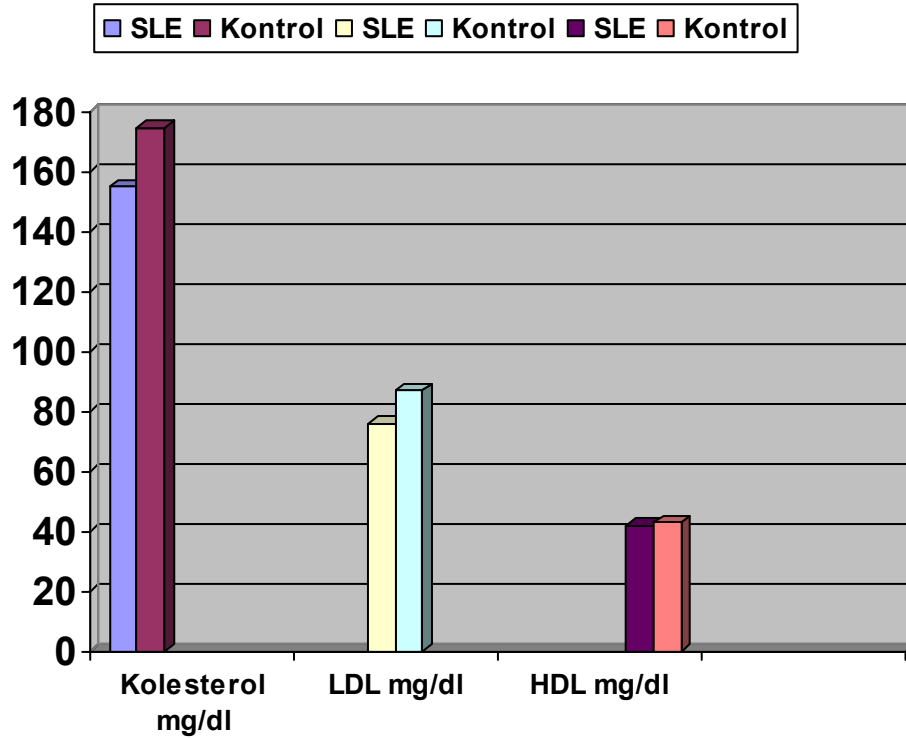


B)



Şekil 5A ve 5B. Şekil A'da hasta grubunun ürotensin II düzeyinin yaş ile korelasyonu şekil B'de kontrol grubunun ürotensin II düzeyinin yaş ile korelasyonu gösterilmiştir.

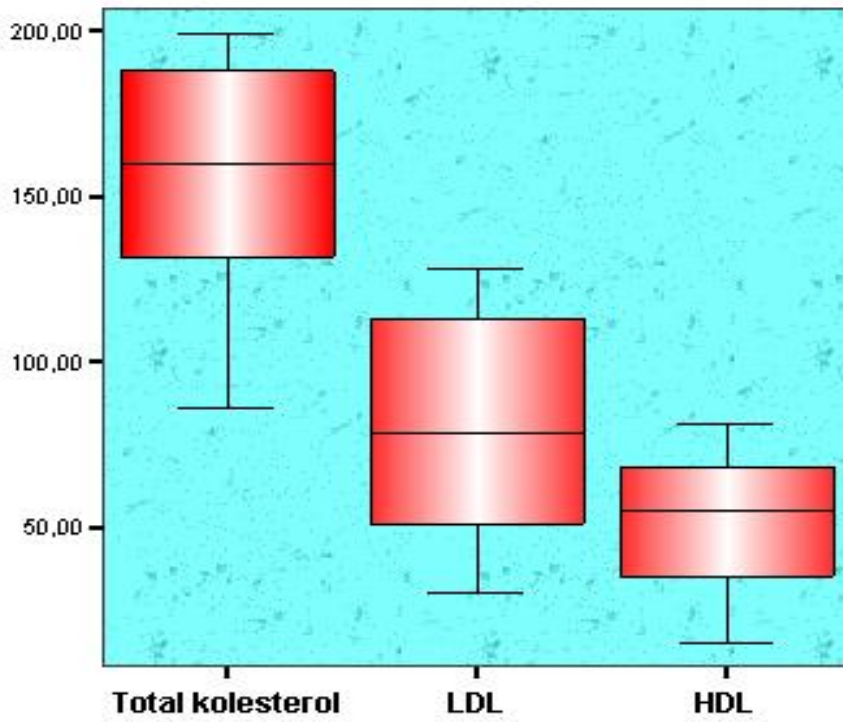
Hasta grubunun ve kontrol grubunun total kolesterol, LDL ve HDL seviyeleri normaldi (Şekil 6, Şekil 7). Ancak hasta grubunda ürotensin-II düzeyi ile total kolesterol ve LDL arasında orta dereceli pozitif ($r=0,476$, $p=0,011$ ve $r=0,460$, $p<0,024$) HDL ile orta dereceli negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi ($r=-0,447$, $p=0,029$). Kontrol grubunda ürotensin-II ile lipid parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Şekil 8 A-B-C, Tablo 11).



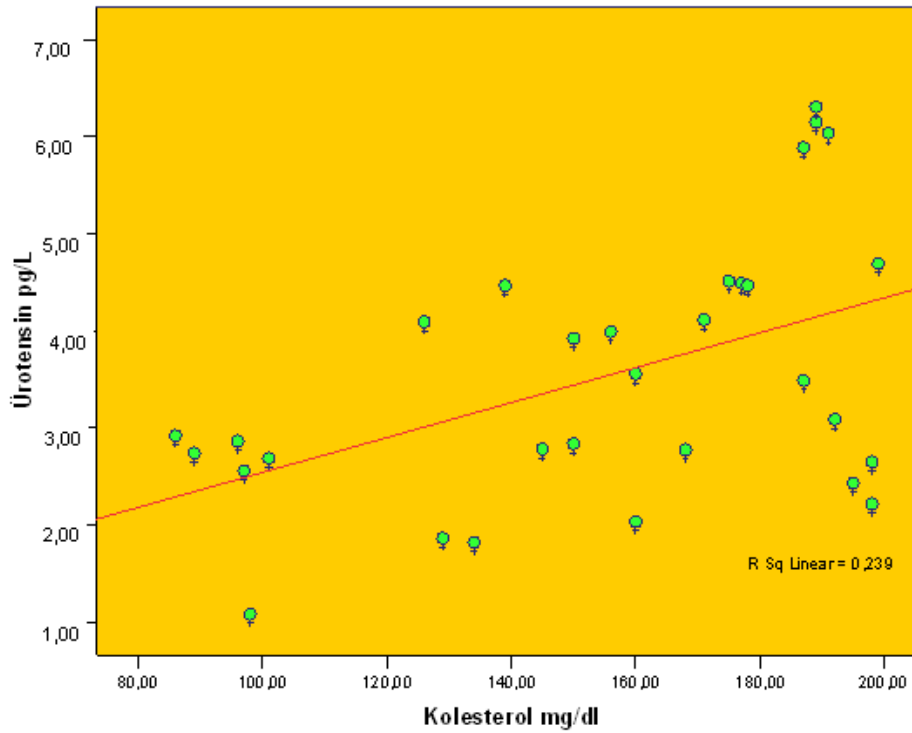
Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarının serum lipid parametreleri

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun lipid parametreleri ve hastalık aktivasyon skorları

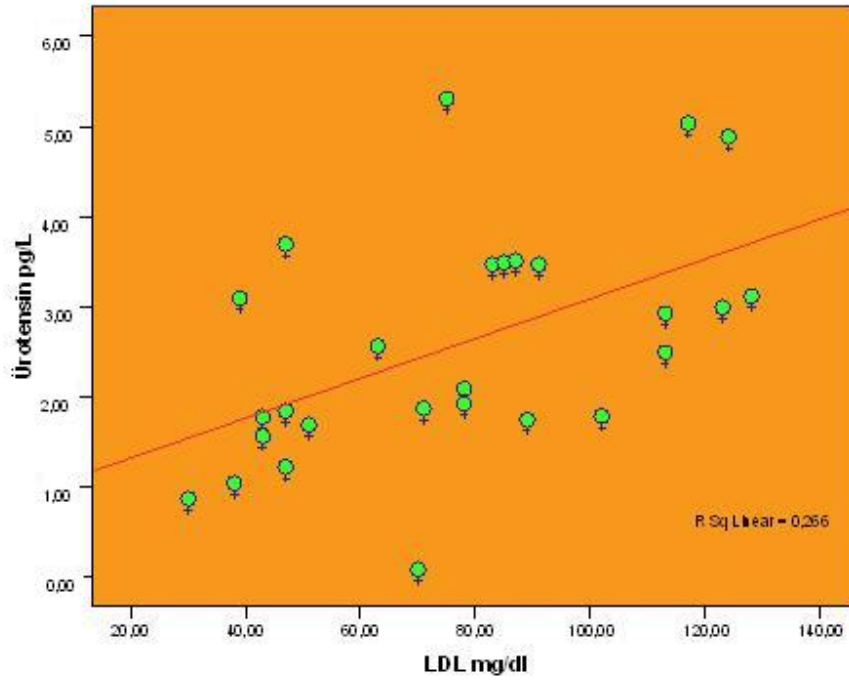
| | SLE Hastası | Kontrol | |
|-------------------------|--------------|--------------|---------|
| Kolesterol mg/dl | 155,16±36,80 | 175,07±51.17 | p=0.037 |
| LDL | 76,85±30,02 | 87,13±31,23 | P=0.024 |
| HDL | 49,84±19,75 | 43.12±22,10 | p=0.045 |
| SLEDAI skoru | 7,24±9,53 | 0 | |
| ESR | 30.89±20.67 | 12.3±7.1 | |
| CRP | 6,05±5,03 | 3.3±1.2 | |



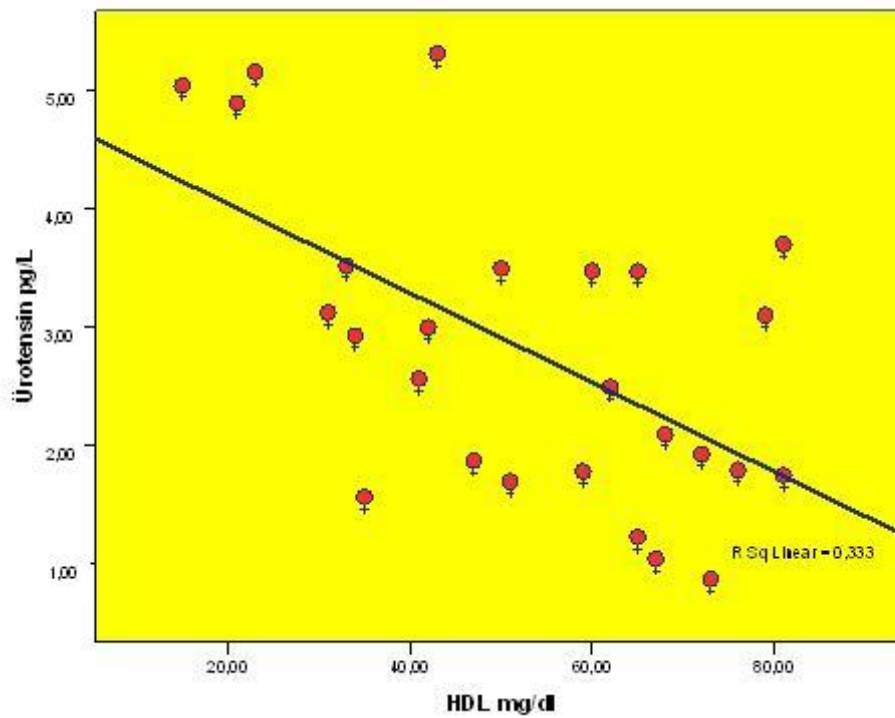
Şekil 7. Hasta grubunda lipid parametrelerinin tanımlayıcı grafiği



Şekil 8A. Ürotensin II düzeyi ile total kolesterol arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafiği

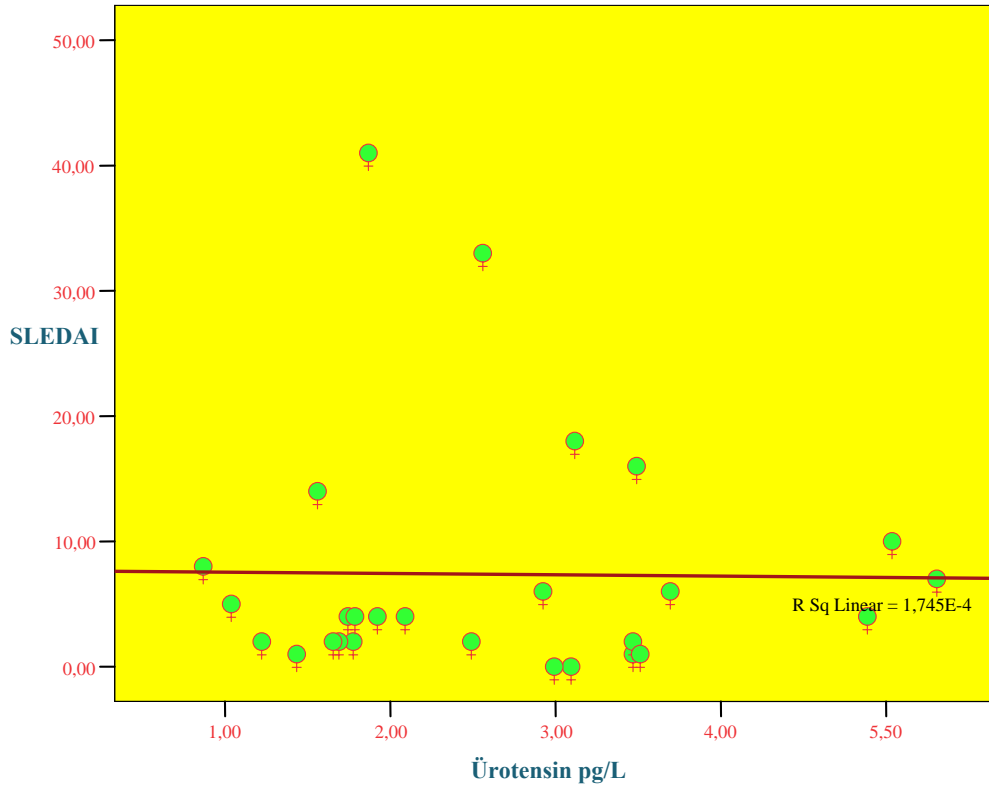


Şekil 8B. Hastalardaki ürotensin II düzeyi ile LDL arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafiği

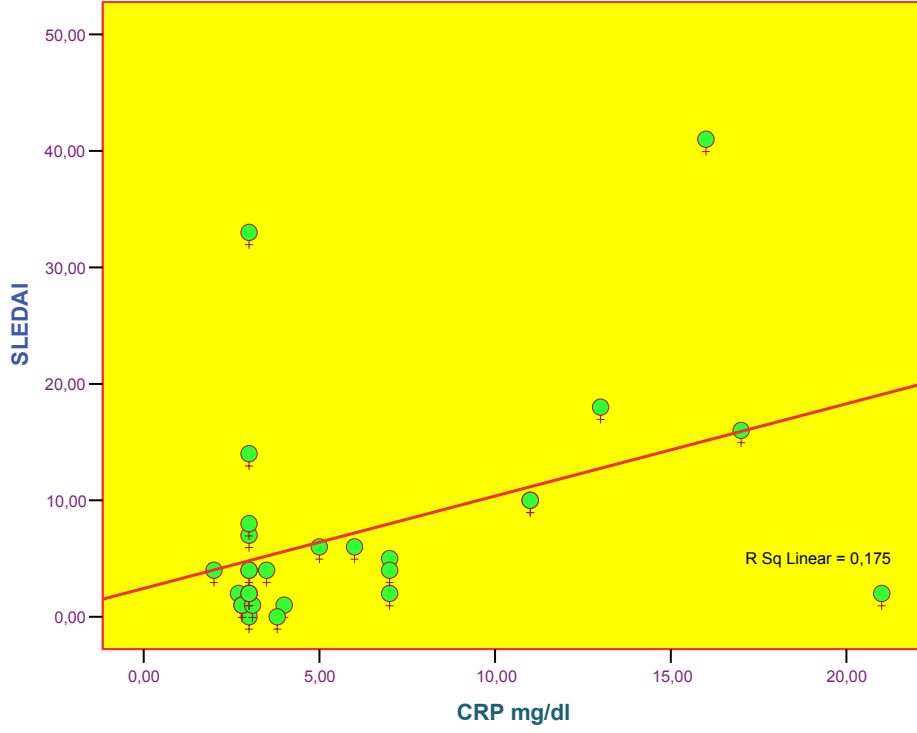


Şekil 8C. Hastalardaki HDL düzeyi ile ürotensin II arasındaki korelasyon grafiği

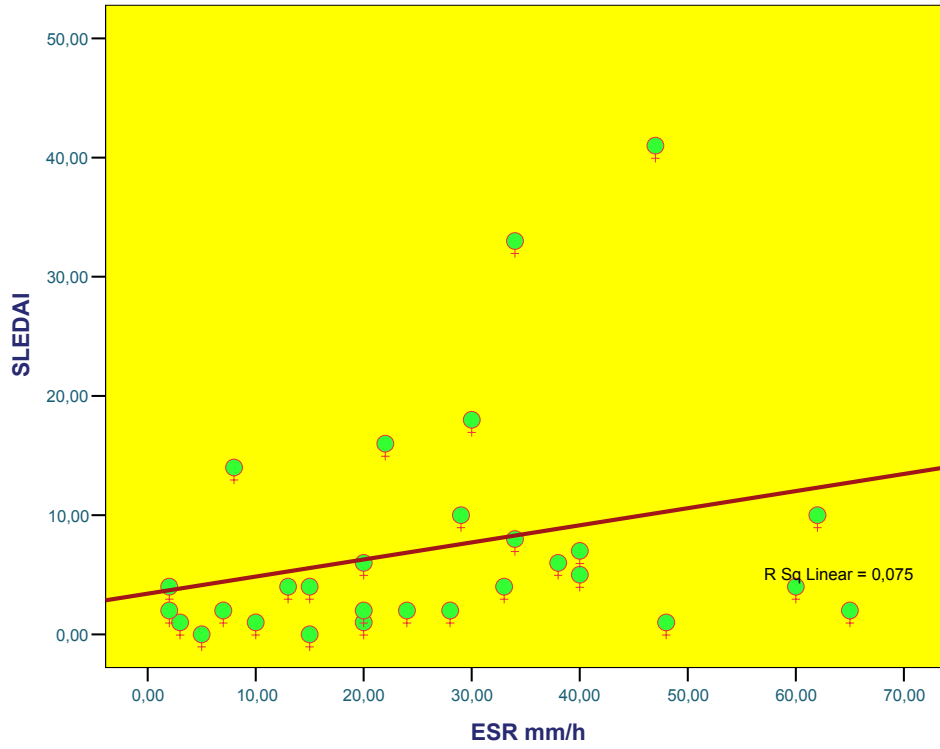
Hastalarda ortalama SLEDAI skoru $7,24 \pm 9,53$ düzeyindeydi (Tablo 11). SLEDAI skoru ile ürotensin II düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Şekil 9A). CRP ile SLEDAI arasında zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (Şekil 9B). SLEDAI skorları ile ESR ile pozitif yönde zayıf korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 9C). Bunun yanında CRP ve ESR ile ürotensin-II düzeyi arasında korelasyon saptanmadı.



Şekil 9A. SLEDAI skoru ile Ürotensin II düzeyi arasındaki korelasyonun dağılımı görülmektedir.



Şekil 9B. SLEDAI skoru ile CRP arasındaki korelasyonun dağılım grafiği görülmektedir



Şekil 9C. SLEDAI skoru ile ESR arasındaki korelasyonun dağılım grafiği görülmektedir

5.TARTIŞMA

SLE'nin etyopatogenezi birçok romatolojik hastalık gibi hala bilinmezliğini korumaktadır. SLE diğer romatolojik hastalıklarla da beraber prezente olabilmektedir. Kimi zaman bu hastalıklar SLE'nin seyirinde ortaya çıkmakta bazen de hastalık başından itibaren bulunmaktadır (87,88). Bu hastalıklardan birisi de Raynaud fenomenidir. Raynaud fenomeni birçok romatolojik hastalıkla beraber görülebildiği gibi (sekonder Raynaud) kendisi de tek başına bir hastalık olarak bulunabilmektedir (primer Raynaud) (89). SLE hastalarında Raynaud görülme sıklığı iki geniş çalışmada %40 oranında bulunmuştur (25). Raynaud fenomenindeki temel patofizyolojik mekanizmayı vazokonstriksiyon oluşturmaktadır. Bu konuda güçlü vazokonstriktör etkisi nedeniyle endotelin-1 aktivitesinin arttığına ve vasküler vazodilatör olan NO seviyesinin azaldığına dair yayınlar bulunmaktadır (90,91). Raynaud fenomeninde ürotensin II düzeyi ve fonksiyonu hakkında yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Ancak vazokonstriktör mekanizmaların rol oynadığı pulmoner hipertansyonda, deneysel çalışmalarda ve pilot klinik çalışmalarda endotelin-1 ile birlikte ürotensin II'nin de rol oynadığı gösterilmiştir (91).

Raynaud fenomenindeki sinyal iletim mekanizması ile Ürotensin II'nin etki mekanizması benzerlik göstermektedir. Raynaud fenomeninde alfa-2 reseptörlerde soğuğa karşı duyarlılık oluşmaktadır. Soğukta Rho/Rho kinaz sinyal iletim mekanizması alfa-2 reseptör ekspresyonunu arttırmakta ve hücre içine kalsiyum akışı artmaktadır (92). Ürotensin II peptidi de benzer şekilde; şekil 2'de özet olarak gösterildiği gibi etki mekanizmasının bir bölümünde Rho/Rho kinaz sinyal iletim sistemi rol oynamaktadır. Her iki mekanizmada da ikincil iletim sistemi aynıdır ve sonuç olarak kalsiyumun hücre içine girişi artmakta vazokonstriksiyon ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra hem Raynaud fenomeninin patofizyolojisinde hem de ürotensinin etki mekanizmasında endotelde salınan NO önemli yere sahiptir (90,92,93). NO ileride de bahsedileceği üzere ürotensinin vasküler yapılarıdaki birbirinden farklı etkilerinden sorumludur. Raynaud fenomenindeki patofizyolojik

mekanizmalardan biriside endotelden NO salınımındaki eksiklik olduğu görüşüdür (90,94). Bunlardan yola çıkarak Raynaud fenomeni olan hastalarda ve SLE hastalarında ürotensin-II düzeyinin klinik etkilerini sorgulamayı amaçladık. Bu çalışmamızda Raynaud fenomeni olan ve olmayan SLE hastaları kendi içinde ve her grup ayrı ayrı yaş uyumlu kontrol grupları ile karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar tespit ettik. SLE hastalığı ile birlikte Raynaud fenomeni olan hasta grubunda diğer gruplara nazaran U-II düzeyi daha yüksek bulundu.

Ulaştığımız diğer bir önemli sonuç SLE hastalarında U-II düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmasıydı. Buradaki muhtemel mekanizmanın SLE hastalarında normal popülasyona nazaran daha yüksek oranda görülen endotel disfonksiyonu olduğunu düşünüyoruz. Bunun yanısıra Raynaud fenomeni olan SLE hastaları ile olmayanlarda serum ürotensin II düzeyleri anlamlı olarak farklılık göstermekteydi. Bu durum Raynaud hastalarında U-II peptidinin endotel disfonksiyonunun yanında vazokonstrüksiyon mekanizmasında da pay sahibi olabileceğini düşündürmektedir.

SLE hastalarında kardiyovasküler olaylar ve ateroskleroz normal popülasyona göre daha yüksek oranda görülmektedir. Sistemik lupus eritematozus (SLE)'un, kronik, inflamatuvar ve multisistemik bir hastalık olması nedeniyle SLE'de görülen artmış koroner arter hastalığına birçok faktör etki edebilmektedir. Bu konuda suçlanan mekanizmalardan bir tanesi de endotel disfonksiyonudur (95, 96). SLE hastalığında hastalığın kendisinin endotelde hasar oluşturması, trombotik faktörler (antikardiolipin antikolarlar, homosistein yüksekliği), aktif hastalığın oluşturduğu dislipoproteinemi, uygulanan tedaviler ve organ tutulumlarının olası etkileri olabilmektedir. Ürotensin II peptidi aslında vasküler yapılarda bifazik etkiye sahiptir. Endotel yapısı bozuk ise vasokonstrüksiyon oluşturmakta endotel yapısı sağlam ise vazodilatasyon yapmaktadır. Buradaki vazodilatör etkiden NO sorumludur yani nitrik oksit aslında sağlam endotelde ürotensin II'nin vazokonstrüktör etkilerini maskeleymektedir (70). SLE hastalarında endotel disfonksiyonunun patogenezi net olarak bilinmemesine rağmen multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. En çok kabul gören teori 'immun kompleks birikiminin ilk intimal hasarı oluşturduğu görüşüdür (68, 97). Burada endotel bağımlı damar

hareketinde kritik rol, endotelden sentezlenen nitrik oksite (NO) aittir (98). Her ne kadar çalışmaya dahil edilen hasta grubunda Lupus hastalığı dışında endotel disfonksiyonuna yol açabilecek durum bulunmasa da tek başına SLE hastalığı dahi endotel disfonksiyonu için risk faktörüdür (95,97). SLE hastalığının endotel disfonksiyonuna yol açtığı ve endotel disfonksiyonu olanlarda ürotensin II düzeylerinin yüksek bulunduğunu biliyoruz. Buna rağmen bu çalışmada endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için objektif kriterlere sahip değildik. Ancak U-II seviyelerinin SLE hastalarında yaş uyumlu kontrollere nazaran daha yüksek olarak saptanmasının endotel disfonksiyonuna bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızdaki ayrıca U-II düzeyleri ile serum lipid parametreleri arasındaki korelasyon saptanmasıydı. Çalışmamıza serum lipid düşürücü ilaç kullanmayan lipid düzeyleri normal sınırlarda olan hastalar dahil edildi. Serum U-II seviyeleri ile total kolesterol ve LDL arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Bundan önceki deneysel ve pilot klinik çalışmalarda LDL içeren plaklarda U-II ekspresyonunun arttığı bildirilmişti (99). Endotel disfonksiyonu erken safhalarda aterosklerotik plak oluşumuna yol açmasa da plak oluşumlarının ilk basamağını oluşturmaktadır (100). Bizim çalışmamızda da SLE hastalarında U-II düzeylerindeki yükseklik bu düzeylerin total kolesterol ve LDL ile pozitif anlamlı korelasyon göstermesinin endotel disfonksiyonunun laboratuvar yansımaları olarak düşünüyoruz. Bunun yanı sıra HDL ile U-II'nin negatif korelasyonu da U-II'nin lipid parametreleri ile ilişkisini göstermesi bakımından önemlidir. Sonuç olarak U-II serum lipid parametreleri ile anlamlı korelasyon göstermektedir. Endotel disfonksiyonun aterosklerozun ilk basamağı olduğu, hipertansiyonun olayın progresyonunda major etkiye sahip olduğu ve SLE'ninde yalnız başına endotel disfonksiyonuna yol açtığı bilinmektedir (101). Ürotensin II düzeyleride hipertansif hastalarda, pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda ve kronik belirgin iskemisi olan hastalarda yüksek bulunmuştur (68,70,76). Bizim hasta grubumuzun lipid parametrelerinin ve kan basıncı düzeylerinin normal sınırlarda olması hem endotel disfonksiyonu açısından hem de U-II düzeyini yükselten diğer klinik durumlara etki eden faktörler yönünden sınırlı idi. Diğer taraftan kontrol grubunda ise ürotensin II ile lipid parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu verilerden yola çıkarak SLE hastalarındaki endotel

disfonksiyonu U-II ile lipid parametreleri arasındaki ilişkiyi açıklayacak bir faktör olabilir. Ancak endotel disfonksiyonun objektif olarak gösterilmesi bu ilişkiyi açıklamak için gerekli olacaktır.

Kontrol grubu ile SLE hastaları karşılaştırılınca dikkat çeken ilginç bir bulgu da yukarıdaki açıklamaların tersine kontrol grubuna göre total kolesterol ve LDL'nin daha düşük HDL'nin ise daha yüksek bulunmasıydı. Bunun da muhtemelen hasta grubunun hem seçilmiş vakalardan oluşması hem de daha önemli olarak 3 adet yeni tanı almış hastanın dışında kalanların antimalaryel ilaçlar kullanmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çünkü antimalaryal ilaçlar 2,3 oksidoskualen-lanesterol siklaz üzerine etki ederek kolesterol sentezini inhibe ederek, fibroblastlarda LDL reseptör aktivitesini stimüle eder ve HMG-CoA redüktaz aktivitesini artırır, yani bir nevi antihiperlipidemik etki göstermektedir. Bununla beraber kontrol grubunda lipid parameterleri ile ürotensin-II düzeyi arasında korelasyonun olmamasının endotel disfonksiyonu yönünden anlamlı olabileceğini düşünüyoruz (61,62).

SLE hastalığının aktivasyonunu değerlendirme amaçlı birçok aktivasyon indeksi oluşturulmuştur ancak hem uygulanım kolaylığı hem de güvenilirlik açısından en fazla kullanılan indeks SLEDAI (SLE Hastalık Aktivite indeksi) skorlama indeksidir (51). Diğer romatolojik hastalıklarda ESR ve CRP hastalık aktivitesi hakkında değerli bilgiler verse de SLE hastalarında bu değişkenlerin hastalık aktivitesini değerlendirmekte yeterli olmadığı ifade edilmiştir (52,53). Bu iki değişkenin artış gösterebileceği SLE dışı hastalıklar ve enfeksiyonlar çalışma grubuna katılanlarda ekarte edildi. Buna karşın SLEDAI indeksi ile her ne kadar bu iki parametrede de pozitif yönlü korelasyon saptansa bile bu korelasyon zayıftı ve istatistiksel olarak da anlamlı değildi. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde CRP ve ESR'nin yeterli olmadığı kanaatindeyiz.

Çalışma grubumuzda romatoloji bilim dalı tarafından takip edilmekte olan hastalar katıldığından 3 yeni tanı almış hasta hariç olmak üzere kalanlar tedavi altında olup klinik olarak aktiviteleri düşüktü ancak SLEDAI indeksi ile ürotensin II düzeyleri karşılaştırıldığında hastalık aktivitesi ile ürotensin-II düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Bunun yanı sıra tedavi almayan hasta grubunda sayı az olduğundan dolayı tedavi almamış hastalarda SLEDAI indeksinin U-II düzeyi ile ilişkisi saptanamadı. Buna ek

olarak CRP ve ESR düzeyleri ile de SLEDAI arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak bu verilerin doğrulanması amacıyla daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara gerek vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Serum Ürotensin II düzeyi beraberinde Raynaud fenomeni olan hastalarda belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Raynaud fenomenindeki vazokonstüksiyon patogenezinde ürotensin II'nin de rol oynadığı düşünülebilir.
2. Raynaud negatif SLE hastalarında da ürotensin II düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu bu yüksekliğin endotel disfonksiyonuna bağlı olduğu muhtemeldir.
3. SLE hastalarında ürotensin II ile serum lipid parametreleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Kontrol grubunda aynı ilişkinin saptanmaması bu ilişkinin ya hastalığın kendisine ya da SLE hastalarındaki muhtemel endotel disfonksiyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir.
4. SLEDAI skoru ile ürotensin II düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
5. CRP ve ESR ile SLEDAI arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak ürotensin II peptidinin Raynaud hastalarında vazokonstrüksiyon mekanizmasında etkili olduğu söylenebilir. SLE hastalarında da endotel disfonksiyonunun bir sonucu yükseldiği söylenebilir. Ürotensin II ile lipid parametreleri arasında ilişki bulunmaktadır. Ateroskleroz gelişiminde role sahip olabilir. Antimalaryal ilaçlar lipid profili üzerine olumlu etki sağlamaktadır. CRP ve ESR'nin aktivite kriteri olarak kullanımının uygun olmayacağı söylenebilir.

7.KAYNAKLAR

- 1) Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. *Postgrad Med* 1995; 97:79-86.
- 2) Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41:778-799.
- 3) Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Parks CG, Gilkeson GS, et al. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1714-1724.
- 4) Citera G, Wilson WA. Ethnic and geographic perspectives in SLE. *Lupus* 1993; 2:351-353.
- 5) Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in SLE: A survey of 138 pairs. *Arthritis Rheum* 1992; 35:311-318.
- 6) Murashima A, Fukazawa T, Hirashima M, Takasaki Y, Oonishi M, Niiijima S, et al. Long term prognosis of children born to lupus patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:50-53.
- 7) Tsao BP. Update on human systemic lupus erythematosus genetics. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:513-521.
- 8) Theofilopoulos AN. The basis of autoimmunity: Part II. Genetic predisposition. *Immunol Today* 1995; 16:150-159.
- 9) McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2100-2110.
- 10) Cutolo M, Sulli A, Seriola B, Accardo S, Massi AT. Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:217-226.

- 11) Lahita RG. Sex hormones and the immune system. Part 1. Human data. *Baillieres Clin Rheumatol* 1990; 4:1-12.
- 12) Elkon K. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:384-388.
- 13) Tsokos GC. Lymphocytes, cytokines, inflammation, and immune trafficking. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:376-383.
- 14) Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. *J Clin Epidemiol* 2002; 55:982-989.
- 15) Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in SLE are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994; 179:1317-1330.
- 16) Cooper GS, Parks CG. Occupational and environmental exposures as risk factors for systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6:367-374.
- 17) D'Andrea DM, Coupaye-Gerard B, Kleyman TR, Foster MH, Madaio MP. Lupus autoantibodies interact directly with distinct glomerular and vascular cell surface antigens. *Kidney Int* 1996; 49:1214-1221.
- 18) Hanrahan P. The great pretender. Systemic lupus erythematosus. *Aust Fam Physician* 2001;30:636-40.
- 19) Fessler BJ, Boumpas DT. Severe organ involvement in SLE. Diagnosis and management. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:98.
- 20) Wang B, Gladman DD, Urowitz MB. Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *J Rheumatol* 1998; 25:892-895.
- 21) Rothfield N. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (Eds). *Textbook of Rheumatology* Saunders, Philadelphia, 1981: 232-291.

- 22)Stahl JI, Klippel JH, Decker JL. Fever in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1979; 67:935-940.
- 23)Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14:99-116.
- 24)Franceschini F, Cretti L, Quinzanini M, Rizzini FL, Cattaneo R. Deforming arthropathy of the hands in SLE is associated with antibodies to SSA/Ro and to SSB/La. *Lupus* 1994; 3:419-422.
- 25)Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:299-308.
- 26)Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65:521-530.
- 27)Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241-250.
- 28)Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38:917-932.
- 29)Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55:159-166.
- 30)Cervera R, Font J, Pare C, Azqueta M, Perez-Villa F, Lopez-Soto A et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: Prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:156-159.
- 31)Moroni G, La Marchesina U, Banfi G, Nador F, Vigano E, Marconi M, et al. Cardiologic abnormalities in patients with long-term lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1995; 43:20-28.

- 32) Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19:47-52.
- 33) Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: Attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004; 31:2156-2162.
- 34) Stafford-Brady FJ, Urowitz M, Gladman D, Easterbrook M. Lupus retinopathy: Patterns, associations, and prognosis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:1105-1100.
- 35) Michel M, Lee K, Piette JC, Fromont P, Schaeffer A, Bierling P et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002; 119:354-358.
- 36) Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of SLE. *Blood Rev* 1993; 7:199-207.
- 37) Hess EV, Mongey AB. Drug-related lupus. *Bull Rheum Dis* 1991; 40: 1-8.
- 38) Mongey AB, Donovan-Brand R, Thomas TJ, Adams LE, Hess EV. Serologic evaluation of patients receiving procainamide. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 219-223.
- 39) Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1538-1545.
- 40) Lockshin MD. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 665-70.
- 41) Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, Stewart J, McDonald J. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1392-7.
- 42) Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, Arnett F, Copel J, Friedman D, Lockshin MD. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1263-1273.

- 43) Fessler BJ, Boumpas DT. Severe organ involvement in SLE. Diagnosis and management. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21:81-98.
- 44) Cervera R, Khamashia MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. SLE: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993; 72:113-124.
- 45) Lom-Orta H, Alarcon-Segovia D, Diaz-Jouanen E. Systemic lupus erythematosus. Differences between patients who do, and who do not, fulfill classification criteria at the time of diagnosis. *J Rheumatol* 1980; 7:831-837.
- 46) Meyer O. A critical appraisal of the classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12:S41-44.
- 47) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
- 48) Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in "Healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1601-1611.
- 49) Shiel WC Jr, Jason M. The diagnostic associations of patients with antinuclear antibodies referred to a community rheumatologist. *J Rheumatol* 1989; 16:782-785.
- 50) Smeenk R, Brinkman K, van den Brink H, Termaat RM, Berden J, Nossent H, et al. Antibodies to DNA in patients with SLE. Their role in the diagnosis, the follow-up and the pathogenesis of the disease. *Clin Rheumatol* 1990; 9:100-110.
- 51) Gorgon C. Assessing disease activity and outcome in systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology* (3rd ed), Philadelphia, Mosby, 2003:1389-93.

- 52) Isenberg D, Ramsey-Goldman R, Assessing patients with lupus: towards a drug responder index. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 1045-1049.
- 53) Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED. Sensitivity of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1354-1360.
- 54) Gladman DD, Ibanez D, Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29: 288-91.
- 55) Crofford LJ, Oates JC, McCune WJ, Gupta S, Kaplan MJ, Catella-Lawson F, et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1891-1896.
- 56) Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1785-96.
- 57) Aranow C. Treatment of constitutional symptoms, skin, joint, serositis, cardiopulmonary, hematologic and central nervous system manifestations. In: Hochberg MC, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology* (3rd ed), Philadelphia, Mosby, 2003:1395-1404.
- 58) Wallace D. Severe Lupus. In: Hochberg MC, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology* (3rd ed), Philadelphia, Mosby, 2003:1419-1426.
- 59) D'Cruz D, Cuadrado MJ, Mujic F, Tungekar MF, Taub N, Lloyd M, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 275-282.
- 60) Parke AL, Rothfield NF. Antimalarial drugs in pregnancy--the North American experience. *Lupus* 1996; 5: p. S67-9.
- 61) Oram JF, Albers JJ, Cheung MC, Bierman EL. The effects of subfractions of high density lipoprotein on cholesterol efflux from cultured fibroblasts. Regulation of low density lipoprotein receptor activity. *J Biol Chem* 1981; 256:8348-8356.

- 62) Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996; 5:S16-22.
- 63) Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-257.
- 64) Ginzler E, Sharon E, Diamond H, Kaplan D. Long-term maintenance therapy with azathioprine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1975;18:27-34.
- 65) Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350:971-80.
- 66) Yocum DE. Cyclosporine, FK-506, rapamycin, and other immunomodulators. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22:133-54.
- 67) Jayne D. Stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004;17:291-304.
- 68) Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its function in disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:65-75
- 69) Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: Receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *Br J Pharmacol* 2000;131:441-446.
- 70) Lim M, Honisett S, Sparkes CD, Komesaroff P, Kompa A, Krum H. Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004;109:1212-1214
- 71) Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis* 2004;176:117-123.

- 72) Tasaki K, Hori M, Ozaki H, Karaki H, Wakabayashi et al. Mechanism of human urotensin II-induced contraction in rat aorta. *J Pharmacol Sci* 2004;94:376–383.
- 73) Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, et al. Direct actions of urotensin II on the heart: Implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Res* 2003;93:246–253
- 74) Russell FD, Molenaar P. Investigation of signaling pathways that mediate the inotropic effect of urotensin-II in human heart. *Cardiovasc Res* 2004;63:673–681
- 75) Matsushita M, Shichiri M, Imai T, Iwashina M, Tanaka H, Takasu N. Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *J Hypertens* 2001;19:2185–2190.
- 76) Russell FD, Meyers D, Galbraith AJ, Bett N, Toth I, Kearns P. Elevated plasma levels of human urotensin-II immunoreactivity in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H1576–1581.
- 77) Shenouda A, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma. *J Histochem Cytochem* 2002;50:885–889.
- 78) Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Satoh F, Ito S, et al. Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet* 2001;358:810–811.
- 79) Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Murakami O, Ito S, et al. Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: Association with progress of diabetic nephropathy. *Peptides* 2004;25:1809–1814.
- 80) Langham RG, Kelly DJ, Gow RM, Zhang Y, Dowling JK, Thomson NM, et al. Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2004;44:826–831.
- 81) MacLean MR, Alexander D, Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, et al. Contractile responses to human urotensin-II in rat and human pulmonary arteries: Effect of endothelial factors and chronic hypoxia in the rat. *Br J Pharmacol* 2000;130:201–204.

- 82) Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:159–165.
- 83) Qi J, Du J, Tang X, Li J, Wei B, Tang C. The upregulation of endothelial nitric oxide synthase and urotensin-II is associated with pulmonary hypertension and vascular diseases in rats produced by aortocaval shunting. *Heart Vessels* 2004;19:81–88.
- 84) Silvestre RA, Rodriguez-Gallardo J, Egido EM, Marco J. Inhibition of insulin release by urotensin II— a study on the perfused rat pancreas. *Horm Metab Res* 2001; 33: 379–381.
- 85) Wenyi Z, Suzuki S, Hirai M, Hinokio Y, Tanizawa Y, Matsutani A, et al. Role of urotensin II gene in genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetologia* 2003; 46:972–976.
- 86) Gartlon J, Parker F, Harrison DC, Douglas SA, Ashmeade TE, Riley GJ, et al. Central effects of urotensin-II following ICV administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2001;155: 426–433.
- 87) Ellman MH, Pachman L, Medof ME. Raynaud's phenomenon and initially seronegative mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1981; 8:632-634.
- 88) Sharp GC, Irvin WS, May CM, Holman HR, McDuffie FC, Hess EV, et al. Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigens with mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *N Engl J Med* 1976; 295:1149-1154.
- 89) Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347:1001-1008.
- 90) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43:109-142.
- 91) Zamora MR, O'Brien RF, Rutherford RB, Weil JV. Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1990; 336:1144-1147.

- 92) Bailey SR, Eid AH, Mitra S, Flavahan S, Flavahan NA. Rho kinase mediates cold-induced constriction of cutaneous arteries: role of alpha2C-adrenoceptor translocation. *Circ Res* 2004; 94:1367-1374.
- 93) Bottrill FE, Douglas SA, Hiley CR, White R. Human urotensin-II is an endothelium-dependent vasodilator in rat small arteries. *Br J Pharmacol* 2000;130:1865–1870.
- 94) Flavahan NA, Vanhoutte PM. Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction. *Am J Hypertens* 1995; 8:28S-41S.
- 95) Frijns CJ, Derksen RH, De Groot PG, Algra A, Fijnheer R. Lupus anticoagulant and history of thrombosis are not associated with persistent endothelial cell activation in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2001; 125:149-154.
- 96) Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:408-415.
- 97) Abusamieh M, Ash J. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus. *Cardiol Rev* 2004; 12: 267-275.
- 98) Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109: II27-33.
- 99) Watanabe T, Pakala R, Katagiri T, Benedict CR. Synergistic effect of urotensin II with mildly oxidized LDL on DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2001;104: 16–18
- 100) Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109:III27-32.
- 101) El-Magadmi M, Bodill H, Ahmad Y, Durrington PN, Mackness M, Walker M, et al. Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation* 2004;110:399-404.