

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU OLAN VE
OLMAYAN SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU
HASTALARDA PERFÜZYON MAGNETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE BEYİN HEMODİNAMİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sibel KANBAY
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kaya SARAÇ**

Malatya 2010

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU OLAN VE
OLMAYAN SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU
HASTALARDA PERFÜZYON MAGNETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE BEYİN HEMODİNAMİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Sibel KANBAY
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Malatya 2010

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tez hazırlamamda yol gösterici olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Kaya Saraç'a

Mesleki bilgi, deneyimlerini paylaşan ve hoşgörülerini esirgemeyen sayın hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm teknisyen ve çalışanlarına,

Hayatım boyunca desteklerini ve sevgilerini daima yanımda hissettiğim sevgili ailem ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sibel KANBAY

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	VI
KISALTMALAR.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sistemik Lupus Eritematosus (SLE)'un tanımı	3
2.2.1. SLE'nin Tarihçesi	3
2.1.2. SLE'nin Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. SLE'nin Etyopatogenezisi	4
2.1.4. SLE'nin Klinik Bulguları	6
2.1.5. SLE'nin Sınıflama Kriterleri	10
2.2. SLE'de Vaskulit ve Vaskülopati.....	11
2.2.1. Vaskülit.....	11
2.2.1.1. Vaskülitler.....	11
2.2.1.1.1. Primer Vaskülitler	12
2.2.1.1.2. Sekonder Vaskülitler	13
2.2.1.2.1. Kollajen damar hastalıkları.....	13
2.2.1.2.2.İnfeksiyöz vaskülitleri.....	13
2.3. Vaskülopati.....	13
2.3.1. Sistemik Lupus Eritematosus (SLE).....	13
2.3.2. İlaça Bağlı Vaskülopati	14
2.4. Nöropsikiyatrik Lupus;.....	14
2.4.1. Nöropsikiyatrik Tutulum.....	14
2.4.2. NPSLE Nörodavranışsal Sendromlar	14
2.4.3. Nöropatoloji/Patofizyoloji.....	18
2.4.4.Beyin Görüntüleme	20
2.4.5. Tedavi.....	21
2.5. SLE'nin Görüntüleme Bulguları.....	22
2.5.1. Antifosfolipid Antikor Sendromu	24
2.5.2. Solunum Sistemi Tutulumu	24
2.5.3. Kardiyovasküler Sistem	27

2.5.4. Vasküler Sistem	28
2.5.5. Gastrointestinal Sistem.....	28
2.5.6. Genitoüriner sistem	30
2.5.7. Kas İskelet Sistem.....	31
2.5.8. Nörolojik Sistem	33
2.6 Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	36
2.6.1. Perfüzyon MRG	36
2.6.2. Manyetik Rezonans Perfüzyon Teknikleri	36
2.6.3. Perfüzyon Görüntülemenin Teknik Prensipleri ve Perfüzyon Parametreleri.	42
2.6.4. Perfüzyonda MRG’de Tuzak ve Sorunlar	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Olgular	44
3.2. Tarayıcı.....	44
3.3. Görüntüleme	44
3.4. Kontrast Uygulaması.....	47
3.5. Kesin Tanılar.....	47
3.6. İstatistiksel analiz	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇ.....	69
7. ÖZET	70
8. SUMMARY	72
9. KAYNAKLAR	74
10. EKLER	96

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. SLE Sınıflama Kriterleri	10
Tablo 2. Sistemik Lupus Eritematozusun Nöropsikiyatrik Belirtileri (NPSLE)	16
Tablo 3. SLE’de Görüntüleme Bulguları	23
Tablo 4. NPSLE (+) Olan Hastaların Perfüzyon MRG Parametre Değerleri	49
Tablo 5. NPSLE (-) Olan Hastaların Perfüzyon MRG Parametre Değerleri	51
Tablo 6. NPSLE (+) Olan Hastaların Klinik Verileri ve MR Sonuçları	52
Tablo 7. NPSLE (-) Olan Hastaların Klinik Verileri ve MR Sonuçları	55
Tablo 8. NPSLE(+) Olan Hastaların Nöropsikiyatrik Belirtileri.....	57
Tablo 9. Çalışmadaki Hastaların Karakteristiği.....	58
Tablo 10. Hastaların Konvansiyonel MRG Bulguları	58
Tablo 11. Olguların Beynin Değişik Bölgelerdeki Ortalama CBF Völümlerinin Karşılaştırılması	60
Tablo 12. Olguların Beynin Değişik Bölgelerdeki Ortalama CBV Völümlerinin Karşılaştırılması	60
Tablo 13. Olguların Beynin Değişik Bölgelerdeki Ortalama MTT Völümlerinin Karşılaştırılması	60
Tablo 14. Olguların Beynin Değişik Bölgelerdeki Ortalama TTP Völümlerinin Karşılaştırılması	61

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Kontrast Ajan Bolus Perfüzyon MRG tekniğinin Şematik Çizimi (S0: Kontrast Verilmeden Önceki Sinyal, S ise Kontrast Verildikten Sonra Alınan Sinyal 39
- Şekil 2.** Perfüzyon MRG tekniği sinyal-zaman intensitesi grafiği..... 40
- Şekil 3.** Kontrol grubundan 30 yaş bayan, A, B) T2A görüntüde sol kaudat nukleus, lentiform nukleus, İK.posterior bacağı, pons ve serebelumdan alınan ROI değerlerini göstermektedir.C) Perfüzyon MRG de CBV haritası D)Perfüzyon MRG de CBF haritası E) Perfüzyon MRG de MTT haritası F) Perfüzyon MRG de TTP haritası 46
- Şekil 4.** NPSLE (+) olan 35 yaş erkek hastanın MRG de sağ paryetalde (8 nolu olgu), A) T1A hipointens, B) T2A hiperintens enfarkt alanı, C) FLAIR hiperintens enfarkt alanı, D) Perfüzyon MRG de CBV haritası, E) Perfüzyon MRG de CBF haritası, F) Perfüzyon MRG de MTT haritası H) Perfüzyon MRG de TTP haritası. 54
- Şekil 5.** NPSLE (+)olan bayan hastanın (1 nolu olgu), A, B) FLAIRve T2A görüntülerde sağ İK anterior bacağı ve sağ frontal periventriküler beyaz cevherdemilimetrik boyuta sinyal artışları izlendi..... 55
- Şekil 6.** 35 yaşında bayan hasta (4 nolu olgu), A, B, C) T2A ve FLAIR beyin MRG'de Mezan sefalon sol kesimde iskemik odak, sol lentiform nükleusta periventriküler beyaz cevhere uzanan kronik infarkt, D) perfüzyon MRG de CBV haritası, E) perfüzyon MRG de CBF haritası, F) perfüzyon MRG de MTT haritası, 57

KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology
aPL-ab	: Antifosfolipid antikor sendromu
BT	: Beyin Tomografisi
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
EPI	: Echoplanar imaging
FDG-PET	: Floro-2-deoksi-D-glukoz ve pozitron emisyon tomografisi
FLAIR	: Fast fluid attenuated inversion recovery
FSE	: Fast spin echo
Gd	: Gadolinyum
HLA	: Human Lökosit Antijenleri
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
MRCP	: MRKolanjio Pankreatikografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopisi
NP-SLE (+)	: Nöropsikiyatrik tutulum gösteren Sistemik Lupus Eritematozus
NP-SLE (-)	: Nöropsikiyatrik tutulum göstermeyen Sistemik Lupus Eritematozus
NPSLE (-)	: Nöro-psikiyatrik tutulumu olmayan
NPSLE (+)	: Nöro-psikiyatrik tutulumu olan
NPSLE	: Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus
PACNS	: Santral sinir sisteminin primer anjiitisi
P-BT	: Perfüzyon beyin tomografisi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PG	: Prostoglandin
P-MRG	: Perfüzyon magnetik rezonans görüntüleme
PRESS	: Posterior Reversibl ensfalopati sendromu
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
SPECT	: Single-pozitron Emisyon Tomografisi
SSS	: Santral sinir sistemi
TIA	: Transient İskemik atak (geçici iskemik atak)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) multisistemik, otoimmün konnektif doku hastalığıdır. Tüm organlar tutulabilmekle beraber, merkezi sinir sistemi (MSS) hastalık tarafından tutulan en yaygın sistemlerden biridir (1, 2). Beyin tutulumu, sistemik lupus eritematozusun en önemli komplikasyonlarından birisidir. Hastalığın seyri sırasında beyinde ortaya çıkan fokal lezyonlar kötü prognoz ve kalıcı hasarı gösterir (3).

Santral sinir sistemi tutulumu, periferik sinir sistemi tutulumundan daha siktir. Diffüz hastalık (psikoz, depresyon) veya fokal hastalık (stroke, transvers myelit) patolojinin anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak değişir (4). SLE hastalarının yaklaşık %30-70'inde serebrovasküler hastalık, nöbetler, başağrısı, kognitif bozukluk ve psikoz gibi nöropsikiyatrik komplikasyonlar gelişir (3, 5, 6, 7). SLE ile ilişkili olmayan diğer sebepler ekarte edildikten sonra SLE de nöropsikiyatrik tutulum santral, periferik, otonom sinir sisteminin nörolojik sendromları ve psikiyatrik sendromları olarak tanımlanır. Yaygın belirtiler, herhangi bir fokal anormallik olmaksızın genel bir fonksiyon kaybının göstergesi iken; fokal belirtiler özgül beyin bölgelerinin lezyonlarının göstergesidir (9). Nöropsikiyatrik SLE'nin klinik sendromları psikoz, nöbetler ve inmeden, hafif bilişsel işlev bozukluğuna kadar değişkenlik gösterir (10, 11, 12). Nöropsikiyatrik-SLE her tür duygulanım bozukluğuna yol açabilir. Psikiyatrik tutulum duygudurum labilitesi, elavyasyon, irritabilite, depresyon ve psikoz ile birlikte gidebilir (13, 14). Nöropsikiyatrik SLE'nin tanılabilmesinde; iyi bir mental muayene, psikiyatrik anamnez ve değerlendirmenin yanı sıra bazı yardımcı tetkiklerden yararlanılabilir. Nöropsikiyatrik SLE'de tamamiyle özgül bir serolojik tarama yöntemi saptanmamıştır. Kantitatif elektro ensefalografi değerlendirmesi nöropsikiyatrik tutulumla paralel bulgularla tanıya yardımcı olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntüleme teknikleri beyindeki tutulumla ilgili bulgular verebilirler. Araştırmalarda önemli rolleri olsa da PET ve SPECT, nörolojik belirtileri olan SLE hastalarında rutinde kullanılmamaktadır (15). MRG, NP-SLE'nin neden olduğu beyin lezyonlarını görüntülemeye BT'ye göre daha üstündür (16-19). Bu anormallikler hipertansiyon, benign intrakranial hipertansiyon (psödötümör serebri), immünsupresyon ya da aktif NP-SLE'nin diğer bulguları ile ilişkili olabilir (17-20).

Beyin MRG de serebral beyaz cevher lezyonları (%60-86), kortikal atrofi ve gros infarkt saptanan en sık görüntüleme anormallikleridir. Serebral beyaz cevher lezyonları arasında FLAIR ve T2-A görüntülerde subkortikal ve periventriküler beyaz cevherde küçük fokal hiperintens odaklar görülür. Aynı zamanda serebral beyaz cevher, beyin sapı ve serebellum da bilateral olabilen fokal olmayan diffüz hiperintens alanlarda izlenebilir. Vakaların küçük bir yüzdesinde kanama ve sinüs trombozu bulunabilir (21, 22). Görüntüleme tekniklerindeki gelişmelere (MRS, SPECT, PET) rağmen NP-SLE'nin kesin tanısına ulaşmak oldukça zordur. SLE'de nörolojik semptomlar çeşitlilik göstererek hastalığın prognozunu belirler. Bir çok vakada nörolojik olayın nedeni açığa çıkarılamaz. MRG, NP-SLE ile ilgili beyin lezyonlarını saptamada tercih edilen anatomik görüntüleme yöntemidir (23, 24). MRG anatomik ve morfolojik görüntüleme dışında dokuların fizyolojik yapısı hakkında da bilgi vermektedir (25). Çünkü MRG sayesinde yüksek çözünürlüklü anatomik görüntüler, dinamik olarak hızlı tekniklerle elde edilebilmektedir. Hastaların iyonizan radyasyona maruz kalmadan radyolojik olarak incelenmesi, tedaviye yanıt açısından izlemi ve hastanın pozisyonu sabit kalarak 3 düzlemde görüntü elde edilebilmesi diğer avantajlarından (26). MRG sayesinde serebral dokuda oluşan hasar ve yer kaplayan lezyonların neden olduğu hemodinamik değişikliklerin izlenmesi perfüzyon ağırlıklı inceleme ile mümkün olabilmektedir. MRG ile dokuların kanlanma parametreleri noninvazif olarak değerlendirilebilmekte ve canlı ya da infarkt için risk altındaki doku difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı görüntüleme, dokudaki metabolitlerin ölçülebildiği spektroskopi gibi kombine tekniklerle belirlenebilmektedir. Böylece yüksek rezolüsyonlu morfolojik görüntülemenin yanısıra serebral patolojilerde dokunun fonksiyonel özelliği, hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında MRG'nin etkinliği geçen zamanla orantılı olarak artmaktadır. 'Perfüzyon' kapiller düzeyde kan ile doku arasında oksijen ve metabolit alışverişinin gerçekleşmesini sağlayan kan akımını ifade eder. Perfüzyon Ağırlıklı MR görüntüleme diğer MR tekniklerinin sağlayamadığı kan hacmi, kan akımı, maksimuma ulaşma zamanı, ortalama geçiş zamanı ve dolaylı yoldan dokunun oksijenasyonu hakkında bilgi verir. Diğer MRG tekniklerinde henüz bir değişikliğin izlenmediği erken dönemde (<3 sa) kan akımı azalmış, ancak infarkt oluşmasını sağlayacak eşik değerinin altına düşmemiş dokudaki 'hipoperfüzyon' durumu yalnızca perfüzyon MRG ile ortaya konulabilir. Henüz ölmemiş, kurtarılabilecek 'risk altındaki' dokunun (penumbra) erken tanınması trombolitik tedavinin zamanında ve etkili bir şekilde

uygulanmasını ve hastanın mevcut nörolojik bulgularının düzelmesi ya da lokalize kalmasını sağlar (27).

Biz bu çalışmada Sistemik Lupus Eritematozis Hastalığı tanısı alan olgularda klinik, radyolojik bulgular ile Nöro-psikiyatrik beyin tutulumu gösterenler ile beyin tutulumu saptanmayan (MRG’de) olgular arasında farklı beyin lokalizasyonlarında Perfüzyon MRG’de MTT, TTP, rCBV ve rCBF parametreleri kullanarak perfüzyon değişikliklerinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Lupus Eritematosus (SLE)’un tanımı

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) birçok organı etkileyen, etiyojisi bilinmeyen, otoantikör üretimi ve immün kompleks yapımı ile karakterize kronik, otoimmün bir konnektif doku hastalığıdır.

2.2.1. SLE’nin Tarihçesi

SLE tarihçesi; deri tutulumunun tariflendiği klasik dönem, hastalığın sistemik tutulumunun tanımlandığı neoklasik dönem, lupus eritematozus hücresinin bulunduğu modern dönem şeklinde ayrılabilir (28). SLE’nin cilt tutulumu, ilk olarak 1851 yılında Cazenava, 1872 yılında Kaposi tarafından cilt tutulumuna ek olarak kalp ve böbrek tutulumu gibi sistemik tutuluma bahsedilmiştir. Klemperer tarafından, lupusun bir kollajen doku hastalığı olduğu belirtilmiş, 1930 yılında Alman literatüründe Klinge lupusun kollajen doku hastalığı olduğunu ortaya koymuştur. 1957 yılında Holman ve Kunkel tarafından, immunofloresan tekniği ile nükleer partiküllere karşı oluşan otoantikörler tanımlanmıştır (28).

2.1.2. SLE’nin Epidemiyoloji

SLE prevalansı, ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Farklı toplumlarda ve farklı etnik kökenlere sahip popülasyonlarda yapılan insidans ve prevalans çalışmaları farklılık arz etmektedir. ABD’de prevalansı yaklaşık olarak 130/100, 00’dir. Hastaların % 90’ı

doğurgan çağdaki kadınlardır. Kadın erkek oranı 9/1'dir. Kadın seks hormonlarının pik yaptığı 14-64 yaşlarındaki kadınlarda prevalansı yüksektir (29).

2.1.3. SLE'nin Etiyopatogenezi

SLE'un etiyopatogenezi tam olarak bilinmemekte fakat multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Genetik, ırksal, hormonal, çevresel, immunolojik faktörler etyolojide rol oynar (30, 31).

Genetik faktörler, SLE'de önemli rol oynar. Aile içinde görülme sıklığında artış dikkat çekicidir. Genetik çalışmalarda monozigot ikizlerde konkordans % 25, dizigotik ikizlerde bu oran % 2 oranında rapor edilmiştir. Human lökosit Antijenleri (HLA) çalışmalarında genel popülasyona göre SLE li hastalarda HLA-A1, B8, ve DR3 daha yaygındır. C2, C4 kompleman konjenital eksikliği olanlarda SLE riski artmıştır (31, 32).

Hormonal nedenlere bağlı SLE kadın cinsiyette daha fazla görülmektedir. Östrojen içeren oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda, SLE gelişme riski 2 kat artmıştır. Östrodiol, T ve B lenfositlerdeki reseptörlere bağlanarak, onların aktivasyonunu ve yaşam süresini uzatmasına bağlı immun yanıtı uzatmaktadır. Üreme döneminde SLE görülme sıklığı açısından kadın/erkek oranının 9/1 olması, bu hastalıkta hormonal faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Seks hormon metabolizması, bazı SLE'li hastalarda anormaldir. Testosteron, SLE'li erkek ve kadın hastalarda normale göre daha hızlı metabolize olduğu; kadınlarda östrodiol ve östrojen metabolitleri, kanda daha uzun süre kaldığı bildirilmiştir (33).

Çoğu çalışmalarda ultraviyole ışına maruz kalmanın % 70 oranında SLE' nin alevlenmesine neden olduğu bildirilmiştir. Çeşitli infeksiyon ajanları (EBV, HTLV-1 ve HIV virüsleri) immun yanıtı (antikorlar ve aktive T lenfositlerle aracılığıyla) aktive ederek SLE etyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (23, 34).

Bazı ilaçlar lupus oluşumuna neden olabilir. Prokainamid, hidralazin, izoniazid, hidantoin, klorpromazin, metildopa, D-penisilamin, minosiklin gibi. İlaça bağlı olarak gelişen hastalık SLE'den farklıdır. İlaça bağlı lupusta primer olarak artrit, serozit, halsizlik,

subfebril ateş mevcut iken nefrit ve santral sinir sistemi tutulumu nadirdir. İlaç kesildikten sonra klinik düzelir ve ilaca maruz kalmadıkça tekrarlamamaktadır (33, 35). Şüpheli genler ve tetikleyici çevresel faktörlerin etkileşimine bağlı immün kompleksler ve otoantikolar oluşur. Çevresel faktörlerin etkisi ile hücrelerde gelişen apoptozis, aktivasyon, hücre ölümü nedeniyle birçok self antijen salınır. Normalde de self moleküle karşı, antikor sentezlenir. Fakat bunlar; çoğunlukla IgM tipindedir, self antijenlere karşı düşük affiniteye sahiptir. Fakat patojenik otoantikolar; IgG tipindedir, self antijenlere karşı yüksek affiniteye sahiptir. Aynı şekilde immün komplekslerin bazıları daha patojeniktir. İmmün komplekslerin miktarı ve boyutları çok önemlidir. Büyük immün kompleksler, mononükleer fagositik sistem tarafından kolaylıkla temizlenir, küçük immün kompleksler idrarla atılır, fakat orta büyüklükteki immün kompleksler, bu mekanizmalardan kaçarak dokuya yapışır ve hasara neden olur. Çok fazla miktarda immün kompleks mevcutsa, bunların temizlenmesi de zorlaşır. Bazı immün kompleksler çeşitli dokulara tropiktir. Bu katyonik yapılarından veya içerdikleri otoantikoların, direk doku komponentlerine karşı olmasından kaynaklanır. Ayrıca, genetik veya kazanılmış olan bazı sebeplerden dolayı immün kompleks temizlenmesinde ve katabolizmasında bozukluk vardır. Temizlenemeyen immün kompleksler uzun süre dokuda hasarlanmaya neden olur ve yeni self antijenlerin oluşumuna katkıda bulunmaktadır (33, 35).

B hücreler: İmmün yanıt gelişiminde ve otoimmünitede rol oynar. B hücreler, antijen sunan hücreleri, T hücre fonksiyonlarını, sitokin üretimini ve daha önceden diğer hücre tiplerine özgül olduğu düşünülen reseptör-ligand çiftlerinin ekspresyonunu düzenlemektedir. T ve B hücrelerinin hiperaktivitesi mevcuttur. Bu yanıtları kontrol altına alacak immün sistemi düzenleyici sistemlerde, yetersizlik mevcuttur. SLE'li hastaların kanında B hücrelerden sentezlenen immünglobulin düzeyinde elli katın üzerinde artış vardır. Çeşitli olgunlaşma aşamalarında ki B hücresi sayısında artış olduğu saptanmıştır. Üretilen immünglobulinler, çok sayıda kendi antijenlerine karşı otoreaktif ve bazıları patojeniktir. B hücreler poliklonal olarak aktive olurlar. Bazı B hücreleri, spesifik antijenler tarafından aktive olur. Her hastada mevcut olan, genetik alt yapıya bağlı olarak sınırlı düzeyde otoantikolar meydana gelir. İL-10, IL-6 gibi bazı sitokinlerin artmış düzeyleri, B hücre hiperfonksiyonuna neden olabilir (35). T hücre fonksiyonlarındaki anormallikler, SLE'de önemli role sahiptir. Aktif SLE'li hastaların çoğunda T hücrelerinin

toplam sayısı azalmıştır. Bunun nedeni antilenfosit antikorları (ALA) olabilir. Yüksek ALA düzeyleri ile lenfopeni ve hastalık aktivitesi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. SLE'li hastalarda artmış CD4+ ve azalmış CD8+ T hücre disfonksiyonu ile karakterize, pan-T hücre disfonksiyonu mevcuttur. Naturel killer (NK) hücre fonksiyonu bozuktur. SLE'de fagositik hücrelerin birçok tipi, immün komplekslere etkin olarak bağlanamaz. Hastalarda immün regülasyonda bozukluk vardır. Hücre yüzeyinde + Fc-gamma reseptörlerinin zayıf fonksiyon göstermesi, düşük kompleman düzeyi nedeniyle immün komplekslerin temizlenmesi yetersizdir. Supresor T hücreler ve NK hücreler; aktive T ve B hücrelerinin down regülasyonunda yetersizdir (35).

2.1.4. SLE'nin Klinik Bulguları

Konstitusyonel Semptomlar: Ateş, kilo kaybı, güçsüzlük gibi genel semptomlar SLE'de gözlenen nonspesifik bulgulardır. Ateş aktif hastalığa bağlı olabileceği gibi infeksiyonlarla da ilişkili olabilir. SLE'de hastalığın kendisine bağlı ateş polimorfonükleer lökosit, monosit ve makrofajlardan salınan interlökin (IL-) 1, 2, 6 ya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kilo kaybı ise yapılan çalışmalara göre % 9 ile % 71 oranında saptanmıştır. Kilo alınması ise; genellikle nefrotik sendrom, asit, kullanılan trisiklik antidepresan ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilmektedir (36). Keyifsizlik hissi ve yorgunluk, genellikle hastalığın aktif olduğu dönemde gözlenir. Hastalar, genellikle kendilerini yorgun hissederler. Ateş, anemi, inflamasyon yanında depresyon, fibromiyalji, emosyonel stresler bu duruma neden olabilir (36).

Cilt Tutulumu: Hastalığın herhangi bir döneminde, geçici süre de olsa cilt tutulumu gözlenir. Cilt muayenesinde; ciltte malar raş, diskoid raş, reynaud fenomeni, akral siyanoz, periungual eritem, livedo retikularis ve gövde, ekstremitelerdeki makülopapüler raşlar açısından incelenmelidir. Bunlar içinden SLE ile en güçlü bağlantısı olan lezyon; malar raştır (28). SLE'de en sık görülen lezyonlar; % 40 oranında malar raş, % 24 oranında alopesi, % 19 oranında oral ülserlerdir. Malar raş; özellikle güneşle ortaya çıkan, yanak ve burun üzerindeki eritamatoz lezyonlardır. Klasik kelebek tarzı malar eritem, hastaların sadece 1/3'ünde gözlenirken, gövdenin üst kısmındaki yama tarzında makülopapüler raş ve güneşe maruz kalan boyun kol ve bacakların ekstansör yüzeylerinde gözlenen raşlar daha siktir. Bazı hastalarda diskoid lezyonlar daha inflamatuvar ve skar bırakma eğilimindedir.

Hastalığın herhangi bir aşamasında cilt bulgularının görülme oranı % 70'in üzerindedir(39).

Alopesi; kısmen saçlı derideki inflamatuvar degisikliklerle ilişkilidir. Saç tellerinde incelmeye hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği gibi; kullanılan kortikosteroidler, siklofosfamid, azotioprin gibi ilaçlara bağlı olarakta gelişebilir.

Kas - iskelet Sistemi Tutulumu: SLE'de genellikle el, el bileği ve dizlerde intermittan poliartrit gözlenir. Eklemlerde hassasiyet, yumuşak doku şişliği ile karakterizedir. El ve ayaklarda deformiteler ise % 10 oranında saptanır (29). Romatoid artrit farklı olarak eroziv değildir. Artrit ve artralji gezicidir ve 24–48 saatte düzelir. Genellikle asimetric tutulum mevcuttur. Ayak bileği dirsek, omuz, kalça tutulumu ise nadirdir. SLE'de monoartikuler tutulum söz konusu ise, mutlaka septik artrit düşünülmelidir. Sinovyal sıvı analizi, ayırıcı tanıda faydalı olur (40). SLE'li hastalarda % 5 ila 10 arasında femur, humerus başı ve tibia platosunda osteonekroz (aseptik, avaskuler, iskemik nekroz) saptanmaktadır. Genelde steroid kullanımına sekonder gelişir, diğer nedenler Raynaud's fenomeni, küçük damar vaskülit, yağ embolisi, antifosfolipid sendromudur. Direk grafide saptanan lezyonlar, genelde geç lezyonlardır (40). SLE hastalarında el eklemlerinin artrit, yumuşak doku patolojileri (kapsüller şişme, ödematöz ve proliferatif tenosinovit, sinovyal hipertrofi) ve kemik değişiklikleri magnetik rezonans incelemede saptanmaktadır (41). Hastalarda miyozit görülebilir. Fibromiyalji de, SLE'de sık gözlenen bir durumdur (28).

Böbrek Tutulumu: Lupus nefriti, SLE'nin en ciddi klinik bulgularındandır. Hastalığın ilk dekadında, infeksiyon ve nefrit en önemli mortalite nedenleridir. Renal hastalık insidansı, erkek ve bayan hastalarda eşittir. Hastaların % 85'inden fazlası, 55 yaşın altındadır (42). Renal bulgular asemptomatik hematüriden proteinüriye, belirgin nefritik ve nefrotik sendromdan hızlı progresif glomerulonefrite ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişen klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre renal tutulum; günde 0, 5 gram üzerinde veya idrar analizinde 3 pozitif proteinüri olması veya mikroskopik incelemede hücresel silendirler (eritrosit, granüler, tübüler veya karışık) bulunması şeklinde tanımlanmaktadır. SLE'li hastalarda renal tutulum genellikle asemptomatik olduğu için, hastalarda düzenli aralıklarla idrar

takibi yapılmalıdır. Mikroskopik hematüri genellikle idrar tahlilinde saptanabilir. Makroskopik hematuri genellikle nadirdir ve mevcutsa ciddi hastalığın göstergesidir. Proteinuri renal parankimal hastalığın en önemli göstergesidir, glomerüler ve tubuler patolojiye işaret edebilir. Glomeruler disfonksiyon, tubuler disfonksiyona göre daha önemlidir. Serum kreatinini, geniş oranda glomerüler filtrasyonun göstergesi olarak kullanılan bir parametredir. Renal fonksiyondaki değişimleri gözlemek için glomeruler filtrasyon hızı ölçümü yapılabilir (43).

Kardiyovasküler Tutulum: Kardiyovasküler olaylar, SLE'de mortalite ve morbidite üzerinde en büyük rolü oynayan faktörlerdendir (43). Kardiyak tutulum kalp kapakları, myokard, iletim sistemi, perikard gibi kalbin herhangi bir komponentinde olabilir (28). Perikardit en sık gözlenen kardiyak manifestasyondur ve genellikle nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara iyi yanıt verir, nadiren tamponad gözlenir. Akut perikardit nadirdir ve genellikle plörezi, plevral efüzyonla birlikte, yaygın serozit söz konusudur. Perikard efüzyonunun prevalansı yapılan çalışmanın içeriğine göre % 12'den % 100'e varan oranlarda belirtilmiştir. Genellikle ekokardiyografi ve otopsi çalışmalarında daha yüksek oranlar saptanmaktadır (44). En ciddi kardiyak tutulumlardan birisi de miyokardittir. Semptomatik miyokardit, genellikle % 10–14 oranındadır. Otopsi çalışmalarında bu oran, % 40–50 oranına varmaktadır. Libman Sachs endokarditi SLE için tipik bir bulgudur, atipik verrüköz endokardittir. Kapakların herhangi birisinde gözlenebilir. Genellikle, birden fazla kapak etkilenir. En sık mitral kapak tutulur (44).

Pulmoner Tutulum: Akciğerlerde patoloji altı ana bölgede izlenir; plevral mesafe, parankim, pulmoner vaskuler yapılar, hava yolları, diyafragma ve göğüs duvarıdır. SLE'de hastalığın kendisi yanında, kullanılan ilaçların yan etkileri de, bu altı bölgede patolojiye neden olabilir. Pulmoner tutulum sıktır ve hastalığın herhangi bir döneminde, hastaların yarısında gözlenir, ancak % 4–5 oranında hastalığın başlangıcı bu şekilde olabilir. Kalp yetmezliği, nefrotik sendrom gibi, lupusun diğer komplikasyonları, plevral efüzyon şeklinde akciğer tutulumuna neden olabilir (45). Pulmoner tutulumdan şüphelenilmesi gereken klinik durumlar; öksürük ve göğüs ağrısıdır. Göğüs ağrısı hastaların % 50'sinde gözlenir, fakat ağrı, göğüs duvarındaki muskuloskeletal yapılardan kaynaklanabilir. Akciğerde gözlenebilen diğer patolojiler: interstisyel pnömoni ve pulmoner vaskuler hipertansiyondur. Klasik SLE'de bu durum % 5'in altında gözlenirken diğer mikst

konnektif doku hastalıkları ve overlap sendromlarında daha sıktır (37). SLE’de derin ven trombozu sıktır ve bunla ilişkili olarak pulmoner emboli gözlenebilir. Pulmoner emboli için asıl risk faktörü, kanda dolaşan lupus antikoagülanları ve diğer antifosfolipid antikorlarıdır (45).

Gastrointestinal Tutulum: Gastrointestinal semptomlar, SLE’de sıktır. Kullanılan ilaçlara bağlı yan etkiler, stres ve eşlik eden hastalıklar ekarte edilmelidir. Boğaz ağrısı ve oral ülserler sıktır. Disfaji, hastaların % 2-6’sında mevcuttur. Farenjit ve özafajit gözlenebilir. Akut karın ağrısı ile başvuran hastaların % 6’sında peptik ülser mevcuttur ve genellikle kullanılan ilaçlara bağlıdır. Bazen kusmayla birlikte olan bulantı, diyare hastalığın alevlenme dönemlerinde gözlenebilir. Assit hastaların % 8 ile 11’inde gözlenir. Diffüz karın ağrısı, otoimmün peritonite bağlı olabilir. Pankreatik vaskulite bağlı pankreatit, ciddi komplikasyonlardır, nadiren gözlenir. Pankreatik enzim düzeylerinde ılımlı yükselme, pankreatit olmaksızın da gözlenebilir. Ciddi düzeylerde yükselme, pankreatiti düşündürür. Steroidler, tedavi seçeneği olmakla birlikte, tek başlarına ve/veya tiazid diüretikler ve azotioprin ile birlikte kullanımı pankreatiti indükleyebilir (46). Hastalarda hepatomegali % 10-31 oranında, sarılık % 1-4 oranında gözlenir. Lökopeni ve lenfopeni sıktır. Hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara bağlı olabilir. Eğer hastalar immunsupresif tedavi veya steroid almıyorsa lenfopeni immunolojik aktiviteye bağlıdır (28). Trombositopeni sıklıkla gözlenir. Genelde ılımlı düzeydedir. SLE’de trombositopeniye sebep olabilecek birçok neden mevcuttur. En önemli neden, immün aracılı trombosit striksiyonudur. Trombositopeni ile birlikte, tomboembolik olaylara bağlı sekel mevcutsa, genellikle antifosfolipid sendromu düşünülmelidir. Otoimmün trombositopenik purpura, hastaların % 3-15’inde gözlenir. Lenfadenopati SLE’de sık gözlenir. Yaygın veya bölgesel olabilir Aksiler ve servikal bölgede sıktır. Dalağın karakteristik histopatolojik görünümü periarteryal fibrozis veya soğan kabuğu görünümüdür.

Göz Tutulumu: Sicca sendromu ve nonspesifik konjunktivit SLE’de sık görülür ve nadiren görmeyi tehlikeye sokar. Bunun aksine retinal vaskulit ve optik nörit ciddi komplikasyonlardır ve günler haftalar içinde körlüğe neden olur. Glukokortikoid tedaviye sekonder katarakt veya glokom gelişebilir(29).

2.1.5. SLE'nın Sınıflama Kriterleri

SLE sınıflama kriterleri 1971'de belirlenmiş, 1982 yılında ve daha sonra 1997 yılında revize edilmiş kriterlerdir. Hastalığın seyri esnasında iyi dökümente edilmiş olarak bu bulgulardan herhangi 4 veya daha fazlasının olması durumunda bu hasta SLE'li olarak kabul edilir. Spesifitesi % 95, sensitivitesi % 75'dir. Tablo 1 de gösterilmiştir (29, 46).

Tablo 1. SLE Sınıflama Kriterleri

KRİTER TANIMLAMA

- 1-Malar raş: Yanak ve burun sırtında düz veya kabarık eritem
- 2-Diskoid raş: Keratotik skar veya folliküler tıkaç gösteren eritemli plaklar, atrofik skar da meydana gelebilir.
- 3-Fotosensitivite: Ultraviyole ışığa maruziyet sonrası reaksiyon olarak gelişen döküntü
- 4-Oral ülserler :Hekim tarafından saptanan oral ve nazofarengial ülserler
- 5-Artrit :İki veya daha fazla eklemden gözlenen şişlik, hassasiyet, efüzyonla karakterize noneroziv artrit
- 6-Serozit: Plevra ve/veya perikard efüzyonu bulguları
- 7-Böbrek tutulumu : Günde 0, 5 gr/dl'nin üzerinde veya 3+ ve üzerinde proteinuri veya selüller silendirler (eritrosit, granüller, tübüler veya karışık)
- 8-Nörolojik tutulum : Konvülsiyonlar (metabolik bozukluğa veya ilaca bağlı olmamalı), Psikoz (metabolik bozukluğa veya ilaca bağlı olmamalı)
- 9-Hematolojik bozukluk
 - a)Hemolitik anemi (retikülositozla birlikte olan)veya
 - b)Lökopeni (En az 2 kez < 4000/mm³) veya
 - c)Lenfopeni (En az 2 kez <1500/mm³) veya
 - d)Trombositopeni (En az 2 kez <100.000/mm³) buna neden olacak ilaç kullanımının olmaması
- 10-İmmunolojik bozukluk
 - a)AntidsDNA(+) veya
 - b)AntiSm(+) VEYA c)Antifosfolipid antikolları(+)'li
- 11-ANA pozitifliği İlaça bağlı olmayan immunofloresan yöntemi veya eşdeğeri ile saptanmış anormal titrede ANA(+)'liği

2.2. SLE'de Vaskulit ve Vaskülopati

2.2.1. Vaskülit

Kan damarı duvarının inflamasyonu olarak tanımlanır. Vaskülopati; daha genel bir terimdir etyolojisi bilinmeyen, patolojik olarak kanıtlanmamış, kan damarının herhangi bir hastalığı için kullanılmaktadır (47). SSS de vaskülit ve vaskülopatiye bağlı lezyonlar immunosupresanlarla tedavi edilirken ; emboli veya trombozlar antikoagülanlarla tedavi edilir. Bu yüzden SSS vaskülit veya vaskülopatinin teşhisi için, nörolojik belirti ve semptomları olan hastalarda ayırteci hızlı noninvaziv bir test gereklidir. SSS vaskülit ve vaskülopati benzer klinik ve radyolojik özelliklere sahiptir. Her ikisinde reversibl iskemi ve infarktüsle sonuçlanır. MRG deki lezyonlar tutulan damarın lokalizasyonu veya boyutu, iskeminin derecesi ile ilişkili olarak reversibl veya irreversibl olarak değişir (48).

2.2.1.1. Vaskülitler

Vaskülit terimi patolojik olarak kan damarı duvarında inflamasyon ve nekroz ile karakterize multisistemik, heterojen bir grup hastalığı kapsar. SSS vaskülit çoğunlukla etkilenmiş damarın çapı ile sınıflandırılır. Konvansiyonel katater anjiografisi ve beyin biyopsisi teşhisin başlıca dayanak noktasıdır (49). Bununla birlikte 100- 200 mikrometre altında küçük boyutlu arterlerin çözümleme limitinin altında olması nedeniyle konvansiyonel katater anjiografisi %20-30 oranında yalancı negatiftir (50). MRA orta ve geniş çaplı arterlerin oklüzyon ve stenozu gösterebilir ancak küçük çaplı arterlerdeki anormallikleri saptayamaz. MRG, SSS vaskülitlerinde spesifik olmayan gri ve beyaz cevher lezyonlarını teşhis etmede duyarlıdır (51).

MRG de görülen lezyonlar; tutulan damarların çapına, yerleşim yerine ve iskeminin derecesine bağlı olarak reversibl veya irreversibldir. Büyük, orta veya küçük çaplı arterlerde oklüzyon veya stenoz infarktüs ile sonuçlanır. Diğer bir taraftan arteriyol, kapiller ve venül ve vendeki lezyonlar gliyozis ve vazojenik ödem ile sonuçlanır. Multifokal ve multifazik iskemi SSS vaskülitlerinin karakteristik özelliklerinden biridir.

2.2.1.1. Primer Vaskülitler

Büyük- orta çaplı damar vaskülitleri:

Dev hücreli arterit (temporal arterit) büyük ve orta çaplı damarları etkiler (51). Stroke nadirken, aniden gelişen ve geri dönüşsüz görme kaybı en dramatik komplikasyonudur. Serebral infarktüs vertebrobaziler alanda sıklıkla görülür. Takayasu arteritinde büyük çaplı arterler tutulur ve genellikle Asyada genç kadınları etkilemektedir. Stroke nadir olmakla birlikte şiddetli damar tutulumunda ortaya çıkabilir.

Orta ve küçük çaplı damar vaskülitleri:

Santral sinir sisteminin primer anjiitisi (PACNS) beyin parankimi ve meninkslerin, orta ve küçük çaplı arterleri, arteriyol ve venüllerini etkileme eğilimindedir. PACNS MRG bulguları değişkendir. Orta çaplı arterlerin oklüzyonunda, kortikal ve derin gri cevheri etkileyen serebral infarktüs gelişir (50, 53) Eğer küçük çaplı damarlar tutulursa MRG de derin ve subkortikal beyaz cevherde lezyonlar oluşur. Anjiografide patolojik olarak dökümente edilmiş vakaların %40'tan fazlası normaldir. Beyin ve meningeal biyopsi sadece %50-72 oranında tanısaldır... Erken tanı immunosupresif tedavi için önemlidir. Eğer tedavi edilmezse fetaldir. Poliarteritis nodosa orta çaplı damarları etkiler. Nörolojik anormallikler hastaların %25- 50 sinde saptanır (54). Kardiyak tutulumla bağlı sekonder hipertansiyon gelişir. Vaskülit emboli oluşturarak iskemik stroke gelişmesine katkıda bulunur.

Küçük çaplı damar vaskülitleri

Churg-strauss hastalığı tipik küçük çaplı damar vaskülitidir. Nörolojik tutulum vakaların %62 sinde saptanır. Stroke ve intraserebral hemorajiyi içermektedir. Biyopsi ile küçük çaplı arter, arteriyol, venüllerin ekstrasvasküler alanında eozinofili saptanmıştır. Wegener granülomatozisi SSS tutulumu %11- 44 arasında değişir. Stroke çok nadirdir. SSS tutulumu diğer küçük çaplı damar vaskülitlerine göre nadirdir.(mikroskopik polianjitis, Henoch- Schonlein purpurası, esansiyel kriyoglobulinemi ve hipersensitivite vaskülit) Henoch- Schonlein purpurasında MRG de reversibl lezyonlar görülür.

2.2.1.2. Sekonder Vaskülitler

2.2.1.2.1. Kollajen damar hastalıkları

Behçet hastalığı nedeni bilinmeyen multisistemik vaskülitir. SSS tutulumu %4-49 arasında meydana gelir (50). Lezyonun parankimal dağılımı özellikle mezodiensefalik bileşkedir. Esas olarak venülleri tutan küçük çaplı damar vaskülitidir (55). Skloderma veya romatoid artritde SSS tutulumu çok nadirdir.

2.2.1.2.2.İnfeksiyöz vaskülitleri

Ya damar duvarının direkt invazyonu yada patojenlere karşı oluşan immün cevap ile vaskülit oluşmaktadır. Bakteriyel, fungal ve viral herpes simpleks gibi bazı viral vaskülitler değişik çaplı damar duvarlarının direkt invazyonu ile infarktüsle sonuçlanmaktadır. İnfarkte dokunun aspergillus infeksiyonu inatçı olabilir hızlıca ilerleyerek beyin etrafına yayılır (56).

2.3. Vaskülopati

Vaskülopati kan damarlarının herhangi bir hastalığı olarak tanımlanır ki dejeneratif, metabolik, inflamatuvar vaskülopati, embolik hastalık, koagülatif bozukluk, posterior reversibl ensofalopati sendromu (PRESS) gibi fonksiyonel nedenli durumları içerir (47). Vaskülopati patolojik olarak kanıtlanmamış vaskülitler içinde kullanılabilir. Vaskülopati odakları damar duvarında inflamasyon olmaksızın vaskülitleri taklit etmektedir

2.3.1. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

SLE hastalarının %12-75 inde SSS tutulumu izlenmektedir (57). Patolojik olarak mikroinfarktüsler ve küçük damar vaskülopatisi çok yaygındır. Vaskülopati arteriyol ve kapilleri etkiler, endotelial proliferasyonu ve perivasküler inflamasyonla sonuçlanır.Gerçek vaskülitler nadirdir. (%0-7) (57). SLE de SSS tutulumu üremi, hipertansiyon, infeksiyon, Libman Sacks endokarditi, immünosupresif tedavi ile ilişkili olabilir.

2.3.2. İlaça Bağımlı Vaskülopati

Bazı antibiyotikler (sulfonamid), kemoteropatik ajanlar (tiourasil) ve narkotik ilaçlar (kokain, eroin, amfetamin) vaskülopati ve vaskülite neden olabilir (58). Kokain genellikle infaktüse orta çaplı arterleri etkileyerek neden olur. İlaça bağlı vaskülitlerin tanısında anjiyografik bulguların yanısıra patolojik veriler de katkı sağlamaktadır.

2.4. Nöropsikiyatrik Lupus;

2.4.1. Nöropsikiyatrik Tutulum

Sistemik lupus eritematozus (SLE), kadınlarda erkeklerden 9 kez daha sık görülen, bir çok sistemi etkileyen otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. SLE li erişkinlerde ve çocuklarda santral sinir sistemi sıklıkla etkilenir (59-67). ve SSS tutulumu kötü prognoz ve daha fazla kümülatif hasar ile ilgilidir (64, 65, 68). Nöropsikiyatrik lupus (NPSLE), serolojik aktivitenin ya da hastalığın diğer sistemik belirtileri olmaksızın ortaya çıkabilir (69-71). Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) (American College of Rheumatology), tablo 2 de listelenen 19 santral ve periferik sinir sistemi sendromu için, vaka tanımları yayınlamıştır (72). Bu vaka tanımlarının varlığı, NPSLE için insidans, prevalans ve risk faktörleri çalışmalarında eksen oluşturmuştur. Ayrıca bu çalışmaların sonuçlarını birbirleri ile karşılaştırma olanağı sağlamaktadır.

2.4.2. NPSLE de Nörodavranışsal Sendromlar

Erişkinlerde, SLE tanısı almalarından önce veya aldıkları sırada yaklaşık olarak %28-40 oranında NPSLE belirtileri ortaya çıkar (65, 69). 185 Çinli çocukta 20 yıldan uzun süren bir retrospektif çalışmada, tanı sırasında %11'nin NPSLE belirtileri gösterdiği ve buna ek olarak %16'sında 1 yıl içerisinde NPSLE belirtilerinin ortaya çıktığı bulunmuştur. Bu çalışmada mortalite, NPSLE'lu çocuklarda %45, bu belirtileri göstermeyen çocuklarda %17.4 olarak bulunmuştur (67). NPSLE prevalans tahminleri, erişkinlerde %14'den %80'e (59, 60, 62, 63, 65, 66), çocuklarda %22'den %95'e (64, 66, 67) kadar değişmektedir. Çocuklarda NPSLE üzerine yapılmış tek prospektif çalışmada, 6 yıldan uzun süren çalışma süresince sinir sistemi belirtilerinin glomerülonefritten daha sık olduğu görülmüştür (%95'e karşı %55 $p \leq 0.001$) (66). Bu çocukların %55'inde başağrısı, %57'sinde

duygudurum bozuklukları, %55'inde kognitif bozukluklar (rutin olarak kullanılmayan sensitif kognitif fonksiyon testleri), %51'inde nöbetler, %35'inde akut konfüzyon, %15'inde akut periferik sinir sistemi bozukluğu, %12'sinde psikoz ve %12'sinde stroke ortaya çıkmıştır. Yakın tarihte, San Fransisco bölgesinde, çocuklarda NPSLE üzerine yapılmış başka bir retrospektif çalışmada, NPSLE belirtilerinin sık görüldükleri ve erken dönemde ortaya çıktıkları bulunmuştur ancak bu belirtiler sinir sistemi dışındaki hastalık aktivitesi ile mutlak ilişkili değildir. Prospektif çalışmanın aksine, NPSLE belirtilerinin toplam prevalansı daha düşük (%25), nöbetler en sık belirti ve baş ağrısı çok daha düşük (%5) bulunmuştur. Araştırmacılar SLE-ilişkili başağrısı prevalansındaki bu çelişkiyi, çalışmalarında başağrısının bir NPSLE belirtisi olarak dahil etmek için ACR vaka tanımlamalarına tam olarak uymalarına bağlı olabileceği şeklinde açıklamaktadırlar. Prospektif çalışmada olduğu gibi sensitif kognitif fonksiyon testleri uygulanmamıştır. Bu grup, çocuklarda NPSLE belirtileri ile antifosfolipid antikorları arasındaki ilişkiyi çalışan ilk gruptur. Antifosfolipid atikorları SLE'li çocuklarda erişkinlerden daha sık görülmektedir ve bu antikorlar erişkinlerde bir çok NPSLE belirtisi ile ilişkilendirilmiştir (60, 61). Bu çalışmada, antifosfolipid antikorlarının çocuklarda %70 oranında saptanmasına (erişkin SLE hastalarında yaklaşık %25-30) rağmen, serebrovasküler hastalık haricindeki NPSLE belirtileri ile bu antikorlar arasındaki ilişki zayıf bulunmuştur. Araştırmacılar, serebrovasküler hastalık dışındaki NPSLE belirtileri için çocuklarda altta yatan başka bir patofizyolojik mekanizma olabileceğini öne sürmüşlerdir; ancak erişkinlerde antifosfolipid antikorları ile güçlü ilişkisi olan nörokognitif bozukluklar, bu çocuklarda sistematik olarak çalışılmamıştır. Bu durum çocuklarda, NPSLE belirtileri ile antifosfolipid antikorlarının ilişkisinin öneminin daha az değerlendirilmesine yol açmış olabilir. Altta yatan NPSLE patofizyolojisini daha iyi anlayabilmek için pediatrik ve erişkin SLE popülasyonlarında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ve çocuklar ile erişkinler arasındaki farklar ve benzerlikler tedavi açısından önemli olabilir.

Tablo 2. Sistemik Lupus Eritematozusun Nöropsikiyatrik Belirtileri (NPSLE)

Santral sinir sistemi ile ilişkili NPSLE

Aseptik menenjit

Serebrovasküler hastalık

Stroke

Geçici iskemik atak

Serebral sinüs ven trombozu

Kognitif bozukluklar

Deliryum (akut konfüzyonal durum)

Demans

Hafif kognitif bozukluklar

Demyelinizan sendrom

Baş ağrısı

Gerilim tipi baş ağrısı

Migren tipi baş ağrısı

Hareket bozuklukları (kore)

Psikiyatrik bozukluklar

Psikoz

Duygudurum bozuklukları

Anksiyete bozuklukları

Nöbetler

Transvers myelopati

Periferik sinir sistemi ile ilişkili NPSLE

Otonom nöropati

Myastenia gravis

Periferik nöropati

Sensorinöral işitme kaybı

Ani ortaya çıkışlı

İlerleyici

Kraniyal nöropati

ACR vaka tanımlarını kullanarak erişkinlerde yapılan çalışmalar, müşterek olarak 19 nöropsikiyatrik belirtiden 14-17 tanesinin varlığını saptamış ve aşağıdaki belirtilerin prevalansları için sınırlı bir aralık bildirmişlerdir. Bu nöropsikiyatrik belirtilerin görülme sıklığı şöyledir: toplam başağrısı (%39-61), nöbetler (%8-18), serebrovasküler hastalık (%2-8), psikoz (%2-5), kranyal nöropati (%1.5-2.1) ve hareket bozuklukları (%1) oranında bildirilmiştir. İlginç olarak prevalansı yüksek bulunan, kognitif ve psikiyatrik fonksiyonların sistematik olarak değerlendirildiği çalışmalarda duygudurum bozuklukları ve kognitif disfonksiyon prevalansının aralığı çok daha geniş bulunmuştur. Her hastada sensitif kognitif fonksiyon ve nörofizyolojik araçları kullanarak kognitif fonksiyonları ölçen çalışmalarda duygu durum bozuklukları prevalansının %69 ile %74, kognitif bozukluk prevalansının %75 ile %80 arasında olduğu bulunmuştur (59, 60, 73, 74). Buna, SLE hastalarının tanı aldıktan sonraki 9 ay içerisinde çalışmaya dahil edildikleri, her 4 ayda bir bilgisayarlı nörokognitif test ile ve yıllık olarak ACR tarafından önerilen daha kapsamlı testler kullanılarak bir başlangıç kohort çalışmasından elde edilen veriler de dahildir. Bu, SLE tanısı aldıkları sırada 572 hastanın 158'inin (%28) en az bir NPSLE belirtisi gösterdiği başka bir yeni yayınlanmış geniş başlangıç kohort çalışmasında görülen sonuçlara zıttır. Bu çalışmada hastaların %12.4'ünde duygudurum bozukluğu, %5.4'ünde kognitif disfonksiyon belirlenmiştir. Hanly ve arkadaşları tarafından yürütülen başlangıç kohort çalışması ile diğer çalışmalar arasındaki aşikar metodolojik fark, başlangıç kohort çalışmasında psikiyatrik görüşmeler ve nöropsikiyatrik testlerde standardize bir kullanımın olmamasıdır. Bu çalışmadaki araştırmacılar, rutin olarak sensitif nöropsikiyatrik testlerin kullanılmasının, hafif kognitif disfonksiyonu olan hastaları da prevalans tahminlerine dahil ederek SLE hastalarında kognitif disfonksiyon derecesinin olduğundan fazla tahmin edilmesine neden olduğunu tartışmışlardır. Bu tartışmada 2 açıdan problemler vardır. İlk olarak diğer çalışmalarda orta-şiddetli kognitif disfonksiyonu olan hasta sayısı %25-40 arasındaydı ve bu oran Hanly ve arkadaşlarının bulduğu %5.4 oranından çok daha yüksektir, bu durum bu çalışmadaki tüm hastaların test edilmemesinin klinik olarak önemli kognitif disfonksiyonun olduğundan az tahmin edildiği fikrini vermektedir. İkinci olarak, SLE'de kognitif disfonksiyonun altında yatan patofizyolojiyi henüz anlamamış olduğumuz için, bu NPSLE belirtisinin gelişimini daha dikkatli takip etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bireysel hastalarda hafif kognitif disfonksiyonun kötüleşmesi henüz tanımlanmamış biomarkerlar bağlamında önemli bir ipucu sağlayabilir ve ortaya yeni

tedavi opsiyonları çıkarabilir. Bu bilgiyi elde etmek için SLE hasta kohortlarında kognitif fonksiyonların longitudinal çalışması gerekmektedir çünkü bunu sadece “bedside” klinik testini kullanarak tam olarak karakterize etmek zor hatta imkansızdır. Hanly ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmadaki oldukça önemli bir bulgu, yeni tanı almış hastalarda nöropsikiyatrik belirtilerin ortaya çıkmasının, bu belirtinin SLE ile ilişkili olup olmadığından bağımsız olarak yaşam kalitesini düşürdüğü ve organ hasarını arttırdığını vurgulamış olmasıdır. Bu ilişkinin zamanla güçlenip güçlenmediği veya daha spesifik hale gelip gelmediği bu çalışmada araştırılmaktadır. SLE’li çocuklarda mortalite ile NPSLE belirtilerinin ilişkili olduğuna dair daha önceden ortaya konmuş veriler ile birlikte bu bulgu, NPSLE belirtileri ile SLE ile ilişkili mortalite ve morbidite arasındaki ilişkiyi değerlendirecek ek longitudinal çalışmalara olan ihtiyacı arttırmaktadır. SLE hastalarında psikolojik stres siktir ve yaşam kalitesinde düşme ile diğer nöropsikiyatrik belirtilerin kötüleşmesine katkıda bulunabilir(75). Haupt ve arkadaşları, yeni bir psikolojik grup terapisi kullanarak, hastalıkla başa çıkma gücünün artırıldığını göstermişlerdir(76). bu terapiyi alan hastalar depresyon, anksiyete gibi semptomlarda anlamlı ve sürekli bir iyileşme göstermişlerdir. Bekleme listesinde yer alan bireylerden oluşan kontrol grubunda böylesine bir iyileşme görülmemiştir. Kozora ve arkadaşları, SLE hastalarında hastanın kendisi tarafından belirtilmiş ve objektif testler ile ölçülmüş kognitif disfonksiyon ile depresyon, halsizlik ve ağrı semptomları arasında ilişkinin önemini vurgulamışlardır. Araştırmacılar, NPSLE belirtileri gösteren hastalarda davranışsal problemlerin global sinir sistemi disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini ve bunun bir yansıması olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu, aynı zamanda Hupt ve arkadaşları tarafından tanımlanmış terapi gibi, bu semptomlardan herhangi birisini iyileştirmeye yönelik tedavilerin, toplamda da faydalı etkilerinin olabileceğini öne sürmektedir. Bu semptomlar ile yaşam kalitesi değerlendirmeleri ve uzun dönem sonuçlar arasındaki kompleks ilişki açıkca daha fazla çalışılmalıdır.

2.4.3. Nöropatoloji/Patofizyoloji

NPSLE belirtilerinin patojenik etyolojileri muhtemelen multifaktöriyeldir ve otoantikör üretimi, mikroanjiyopati, proinflamatuvar sitokinlerin intratekal üretimi ve ateroskleroza içermektedir (77). Histopatolojik çalışmalar SLE’li hastalarda multifokal mikroinfarktlar, kortikal atrofi, gros infarktlar, hemoraji, iskemik demyelinizasyon, ve

multiple skleroz benzeri yamalı demyelinizasyondan kaynaklanan çok çeşitli beyin patolojilerini ortaya koymuştur (78). Beyinde görülen mikrovaskülopati, geçmişte immün komplekslerin birikimine bağlanmaktaydı ancak günümüzde kompleman aktivasyonunda kaynaklandığından şüphelenilmektedir ve SLE'deki en yaygın mikroskobik beyin bulgusu gibi görünmektedir (79). Bu küçük damar bulguları ile uyumlu olarak, SPECT(tek foton emisyon tomografisi) ve MR(manyetik rezonans) spektroskopisi çalışmaları, SLE hastalarında serebral atrofi ve kognitif disfonksiyonun kronik diffüz serebral iskemi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmektedir (70,80, 81). Ancak bunların hepsi nonspesifik bulgulardır, aşırı NPSLE belirtileri göstermeyen hastalarda bu değişiklikler görülebilir (77). Vee NPSLE belirtileri gösteren hastalarda beyin patolojik olarak normal olabilir (78). SLE-ilişkili nöropatolojide kan-beyin bariyerinin bütünlüğünün çok önemli olduğu daha açık hale gelmektedir (82). SLE'de beyin disfonksiyonuna ilerleyen süreç muhtemelen santral sinir sistemine(SSS) hücre ve protein girişine neden olan, anormal endotel-lökosit etkileşimlerini içermektedir. İlerde tartışılacağı gibi endotel-lökosit etkileşimi sayesinde otoantikor aracılı SSS etkilerinin ortaya çıktığı bir mekanizma olabilir. Bu, proinflamatuvar sitokinler ve otoantikorlar tarafından stimüle edilen, endotel hücreleri üzerinde adezyon proteinlerinin ekspresyonunu up-regüle eden santral sinir sistemine lenfosit girişini kolaylaştıran bir durum olabilir (83). SLE'li hastalarda sistemik hastalık aktivitesi ile serum ICAM-1 seviyeleri artar (83-86) ve remisyonda birlikte normale döner (86), bu bulgular aktive endotel hücrelerinin ve kanbeyin bariyerinin bütünlüğündeki bozulmanın beyindeki hastalık aktivitesi için önemli olduğu hipotezini güçlendirir. NPSLE belirtilerine çeşitli otoantikorlar dahil edilmiştir ancak birçoğu için kanıtlar uyumlu değildir. Daha önce söz edildiği gibi, antifosfolipid antikorları (aPL) SLE hastalarında serebrovasküler hastalıkla ve kognitif disfonksiyonla ilişkilidir. Doku faktörü upregülasyonunu içeren, trombositler, koagülasyon faktörleri ve endotel hücreleri üzerine olan çeşitli etkiler aPL antikorlarına bağlanmıştır ve bu durum, aPL antikorlarını yalnız serolojik markerlar değil aynı zamanda tromboz ve diğer NPSLE belirtilerinin gelişmesine potansiyel olarak direkt katılan bir faktör yapar. Kanıtların bir çoğu belli durumlarda trombozisi arttıran bir mekanizmanın varlığını desteklemektedir. Pierangeli ve Harris bir pinch clamp injury modelinde, IgG ile tedavi edilen kontrollere karşılaştırıldığında aPL ile tedavi edilen farelerde daha geniş pıhtı büyüklüğü ve pıhtının daha geç çözündüğünü göstermişlerdir (87). Birlikte alındığında, bu çalışmalar fosfolipidlere ve β 2GP-1 gibi fosfolipid bağlayan

proteinlere karşı oluşan antikorların tromboz ve strok gibi diğer antikor aracılı klinik belirtilere neden olabileceği yönünde uyumlu kanıtlar sağlamaktadır. Ancak trombozun olmadığı durumda aPL antikorları ile kognitif disfonksiyon arasındaki ilişki açık değildir.

Günümüzde dikkatler SLE hastalarındaki kognitif disfonksiyon ve psikiyatrik hastalıklarda anti-glutamat reseptör antagonistlerinin potansiyel rolü üzerine çevrilmiştir. İlk kez Diamond ve arkadaşları SLE hastalarında, lupus anti-DNA antikorlarının bir alt kümesinin NR2 glutamat reseptörleri ile çapraz reaksiyona girdiğini göstermişlerdir (88). Bu grup NR2 reseptörlerinin hem insan hem de murin anti-DNA antikorları tarafından tanındığını ve bu antikorların in vitro ve in vivo olarak nöronların apoptotik hücre ölümüne aracılık ettiklerini göstermiştir. SLE hastalarında anti-glutamat reseptör antikorları ile NPSLE belirtileri arasındaki ilişki çelişkilidir. Çalışmaların çoğu SLE hastalarında bu antikorların %25-30 oranında bulunduğunu bildirmiştir (89-91). Bazı çalışmalar anti-glutamat reseptör antagonistleri ile klinik belirtiler (74) veya kognitif disfonksiyon (91, 92) arasında spesifik kesitsel ilişki bulamamışlardır. Diğerleri anti-glutamat reseptör antagonistleri ile hem kognitif disfonksiyon hem de depresyon arasında ilişki saptanmıştır (90). Kowal ve arkadaşları tarafından yakın tarihte yapılmış bir hayvan modeli kullanan bir çalışma, anti-glutamat reseptör antagonistlerinin sadece kan-beyin bariyerinin bozulduğu durumda kognitif disfonksiyon ve hipokampal apoptozis ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür (93). Kan-beyin bariyeri disfonksiyonunun büyüklüğü ve derecesinin SLE hastalarındaki otoantikor tipi ve seviyesi ile uyum içerisinde olması muhtemeldir ve beyindeki “patojeniteleri” üzerine belirleyici faktör olabilir.

2.4.4.Beyin Görüntüleme

SLE’li olan veya olmayan antifosfolipid antikorlu bulunan hastalarda gerçekleştirilen beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarında, subkortikal beyaz cevherde tüm beyine dağılmış, milimetrik boyutta, hiperintens odaklar saptanmıştır (94-96). Bu patern diğer bir çok hastalık sürecinde de görülebilir, bu nedenle nonspesifiktir. Bazı araştırmacılar aPL (+) olan hastalarda MRG lezyonları ile sinir sistemi belirtileri arasındaki ilişkinin yüksek olduğunu bildirmişken (94-96), diğer araştırmacılar MRG lezyonları ile SSS belirtileri arasında ilişki olmadığını bildirmiştir (97, 98). Appenzeller ve arkadaşları(100) SLE hastalarında beyin ve korpus kallosum volümlerinin düşük olduğunu,

bunun hastalık süresi, kognitif bozulma ve diğer santral sinir sistemi belirtileri ile ilişkili olduğunu ancak toplam kortikosteroid dozu ve aPL varlığı ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. SLE-ilişkili strok'un fokal nörolojik ve nöropsikolojik semptomları yapısal MRG anormallikleri ile uyum göstermektedir. NPSLE'de yapısal MRG'deki anormalliklerin çoğu (%40-80) periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde yoğunlaşmış küçük fokal lezyonlardır, (70, 101) bununla birlikte kortikal atrofi, ventriküler genişleme, difüz beyaz cevher ve gross infarktlar sıktır (70). MRG, NPSLE öyküsü olan hastalarda NPSLE geçmişi olmayanlara göre daha sık görülen, periventriküler, kortikal/subkortikal bileşke ve frontal lob dokularında multiple farklı beyaz cevher lezyonlarını gösterir. Görsel olarak analiz edilen FDG-PET (floro-2-deoksi-D-glukoz ve pozitron emisyon tomografisi) görüntüleri, aktif ve remisyonadaki NPSLE'de prefrontal, parietal (inferior ve superior), parieto-okspital, posterior temporal ve oksipital gri ve beyaz cevherde uyumlu anormallikler gösterir (102, 103). Prefrontal, anterior singulat ve inferior parietal beyaz cevher anormallikleri akut NPSLE'de görülürken remisyonadaki NPSLE'de gözlenmez. Parieto-okspital (peritrigonal) beyaz cevherdeki metabolik bozukluklar ilgi çekici bir bulgu olarak kalmıştır. Aktif major ve minor NPSLE hastalarının yaklaşık olarak %60-80'inde, normal konvansiyonel MRG ve diğer PET anormalliklerinin olmadığı durumda parieto-okspital FDG-PET hipometabolizması görülür (102, 103). Çok yakın geçmişte, konvansiyonel MRG'de beyaz ve gri cevher normal görünse dahi, manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) nörometabolik anormallikleri ortaya koymuştur. Bu anormalliklerin nöronal hasar, kayıp ve demyelinizasyonu yansıttığı düşünülmektedir; NPSLE belirtilerinin hem aktif hem de sessiz olduğu dönemlerde bulunmuşlardır (104). Kozora ve arkadaşları (75) açık NPSLE belirtilerinin olmadığı durumda dahi SLE hastalarındaki kognitif bozulma ile MRS'deki serebral beyaz cevher değişiklikleri arasında korelasyon bulmuşlardır. Bu bulgular, yeni görüntüleme tekniklerinin bazılarının SSS hasarı için eski tekniklerin yerini alabileceğini ve tedavi denemelerinde biomarkerlar olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır (75).

2.4.5. Tedavi

NPSLE'li hastaların genel tedavisi semptomatik ve immünsüpresif tedaviyi içerir ancak tedavi yöntemlerinin etkinliği hakkındaki kanıtlar sıklıkla kontrolsüz klinik

çalışmalar ve kişisel deneyimlerle sınırlıdır (75) tedavinin anahtarı öncelikle SLE ile ilişkili olan ve olmayan tüm etyolojileri gözönünde tutarak doğru tanıyı koymaktır.

2.5. SLE'nin Görüntüleme Bulguları

Sistemik lupus eritematozus (SLE) otoimmün kompleks bir hastalık olmasına ve multisistemik tutulumundan dolayı radyolojik bulguları değişkendir ve etkilenen hastaların yaş aralığı geniştir.

SLE için tanısal görüntüleme kriterleri evrenleşmemiştir. Zaten SLE hastalarının çoğunda görüntülemeye gerek olmaksızın laboratuvar anormallikleri ve sistemik bulgular mevcuttur. Bununla beraber radyoloji bu sinsi hastalığın teşhisi, hastalığın şiddeti, organ tutulumu, komplikasyonları saptamada yardımcı rol oynar.

SLE inflamasyon, immün kompleks çökmesi, vaskülit ve vaskülopati ile karakterize otoimmün bir rahatsızlıktır (105). SLE her 245 siyah kadından bir tanesini ve her 700 beyaz kadından bir tanesini etkiler, yetişkinlerde kadınlar erkeklerden 13 kez daha fazla etkilenir, oysa çocuklar, erkekler 2-3 kez daha sık etkilenir. Pik yaşı yaşamın 20 ve 40. yıllarındadır. Fakat tüm yaşlarda da etkileyebilir (106). SLE immün sistemin birçok komponentini etkiler kompleman sistemi, T supresör hücreleri, sitokin ve otoantikör üretimi gibi bu immün kompleks ürünleri klinik olarak SLE tanısı konmadan yıllar önce dolaşımda vardır (106). Kompleman sisteminin aktivasyonu ile kompleman serum seviyesi artar (C3a, C3d), dokularda immün kompleks birikimi, klasik ve alternatif yol kompleman yollarının serum seviyesinde azalma izlenir (107). İmmün kompleksler oto antikörlerin üretimi ile sonuçlanan B lenfositleri yeniden yapılandırır. Normal immun sistem otoimmun yanıtın oluşmasına izin vermez. SLE' de, immün sistemin baskılayıcı kontrolü bozulmuştur Kontrol edilemeyen bir otoimmün cevap oluşur. Aslında SLE immün sistemin disfonksiyonuna bağlı enfeksiyon ve lenforetiküler malignansilerin prevelansında artma gösterilmiştir (107).

Tablo 3. SLE’de Görüntüleme Bulguları

Sistem	Komponentler	Göstergeler
Solunum	Plevra	Efüzyon, plörit, fibrozis
	Parankim	İnfeksiyon, kanama, pnömoni, fibrozis
	Pulmoner vasküler	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon, pulmoner emboli
	Diafragma	Diafragma disfonksiyonu
Kardiyovasküler	Myokard	Myokardit
	Perikard	Perikardit
	Valvler	Valvulit, Libman –sacks endokarditi
	Vasküler	Aterosklerozs (arteritis), vaskülit
Gastrointestinal	Özefagus	Hipomotilite, reflü özafajit
	Safra kesesi	Akalkülöz kolesistit
	Pankreas	Pankreatit
	Barsak	İskemi, vaskülit, ödem
Genitoüriner	Böbrek	Glomerülonerit, nefrotik sendrom
	Vaskuler	Renal ven trombozu
Kas iskelet	Eklem	Artrit
	Ligament	Laksite, instabilite
	Kemik	AVN, infarkt, fraktür yetmezliği, osteomyelit
Nörolojik	Serebral damarlar	Vaskulit, dural sinüs ven trombozu
	Beyin	Serebrit, intrakranial kanama, infarkt, infeksiyon

WHO tarafından tanımlanan 11 kriter SLE teşhisi için kullanılır. Bu kriterler malar rash, fotosensivite, ağız ülserleri, nonerozif artrit, serözit (perikardit, plevrit), renal tutulum, nöbet veya psikoz, hematolojik anormallikler, immünolojik anormallikler ve pozitif antinükleer antikor testi. Dört veya daha fazla kriter görüldüğünde SLE teşhisinde %98 spesifik ve %97 sensitiftir (108).

2.5.1. Antifosfolipid Antikor Sendromu

SLE hastalarının %42-27 'si arasında düşük, tekrarlanan vasküler tromboz, trombositopeni, arterial ve veno oklüzif hastalıkla karakterize aPL-ab sendromu görülür (106, 107, 109-112). Bu antikorlar trombositler ve vasküler endotel yüzeyindeki molekülleri hedef alır ve vasküler tromboz sık görülür (107, 109). aPL-ab sendromunun normal pıhtılaşmanın bozulması, antikorların hücre membranları ile yenilenmesi araştırılmış (113), olmasına rağmen nedeni bilinmez ancak serbest protein S yetersizliği aPL-ab hastalarında saptanmıştır (111). aPL-ab sendromlu hastalarda tekrarlayan stroke, Budd- chiari sendromu, dural venöz sinus trombozu, iskemik bağırsak hastalığı, tekrarlayan pulmoner emboli mevcuttur. aPL-ab sendromunun teşhisinde klinik kriterlerden (derin ven trombozu, arterial tromboz, gebeliğin sonlanması, trombositopeni gibi) laboratuvar kriterlerinden (lupus antikoagülanı, kardiolipine karşı immünglobulinlerden biri (Ig A, Ig M, Ig G) en azından birinin görülmesi ile tanı konulabilir. aPL-ab sendromunun teşhisi için minör kriterler kalp kapağı anormallikleri, livedo retikularis, migren, pulmoner hipertansiyon, avasküler nekroz, myelopati, kore içerebilir. Lupus antikoagülanın serum düzeyi aPL-ab sendromunun fonksiyonel aktif bir markerıdır (106, 107, 109). aPL- ab sendromunda akut vasküler oklüzyon inflamasyona bağlı değil endotel yaralanması ile ilişkilidir. Oysaki SLE de immün kompleks bağımlı inflamatuvar vaskülit mevcuttur. İnflamatuvarlı vaskülit kortikosteroidlerle tedavi edilirken aPL-ab sendromunda vasküler oklüzyonu antikoagülanlar ile tedavi edilir ve hastalarda yaşam boyu hemoraji eğilimi vardır (106).

2.5.2. Solunum Sistemi Tutulumu

SLE, solunum sistemi tutulumu yaygındır. SLE'li hastaların %40-57 sinde dispne ve zayıf egzersiz toleransına sahiptir (106). Bu semptomlar primer pulmoner disfonksiyonuna, enfeksiyona sekonder komplikasyon veya diğer bir organ tutulumuna sekonder (örneğin renal yetmezliğe bağlı pulmoner ödem) olarak oluşur. SLE plevrayı, akciğerleri, solunum kaslarını etkileyebilir.

Plevra

Plevral effüzyon, solunum sisteminde SLE nin en yaygın belirtisidir. Yaklaşık hastaların %50' sinde bilateraldir (114). SLE' de plevral effüzyon genellikle küçük miktarda ve eksüdatiftir. Lupus eritematozus hücreleri, , immün kompleksler anti-DNA antikoları içermektedir. Bazı otopsi serilerinde SLE' li hastaların %50-83 ünde plörit ve plevral fibrozis rapor edilmiştir (114). Plevral effüzyonun izole olmasına rağmen radyografik bulgu nonspesifiktir. USG ve BT rehberliğinde torosentez SLE deki plevral effüzyonu diğer nedenlere bağlı gelişen plevral effüzyondan ayırt etmede yararlıdır.

Parankim

SLE hastalarının %50sinden fazlasında pulmoner hastalık gelişir. Pnömoni pulmoner hemoraji, Lupus pnömoniti en yaygındır (115, 117). Akut pnömonit hastaların %12' sinde meydana gelir (12) tipik olarak akciğer tabanında, unilateral veya bilateral yamalı konsolidasyon alanları mevcuttur. Alveolo- kapiller hasar sonrası ödem ve hemoraji gelişebilir. Plevral effüzyon sıklıkla eşlik eder (114, 115). Enfeksiyona bağlı gelişen fokal konsolidasyonun akut pnömonitden ayırt edilmesi zordur. Enfeksiyon ekarte edildikten sonra klinik ve laboratuvar değerlendirme yapılarak lupus pnömoniti tanısı konur.

Pulmoner alveoler hemoraji SLE nin nadir görülen bir komplikasyonudur ve immün mediatörlere, üremiye, enfeksiyona sekonder gelişir.. Hastalarda hemoptizi, ateş, öksürük hipoksi, anemi gibi rahatsızlıklar görülür. Mortalite oranı %70-90 olarak rapor edilmiştir (118). Göğüs radyografisinde özellikle alt zonlarda bilateral yamalı ve asiner opasiteler mevcuttur.

Romatoid artrit, skloderma gibi diğer kollajen vasküler hastalıklara benzemez. Kronik interstisyel pnömonit, pulmoner fibrozis SLE hastaların %3 ünden daha azında görülür ve akut pnömonin sekeli olabilirler. İnce kesit BT interstisyel akciğer hastalığını ve göğüs radyografisinde görülmeyen lezyonları saptar (114, 119-121). İrreversibl akciğer hastalığı ve pulmoner fibrozis; yapısal distorsiyon, balpeteği akciğer, subplevral kalınlaşma ile karakterizedir. Akut alveolit ise kortikosteroidlerle tedavi edilince reversibl olması ve BT de buzlu cam görünümüyle tanı konulur. Reversibl olan pulmoner hasarlar tedavi edilmezse pulmoner fibrozis ve pulmoner hipertansiyon gibi sekeller gelişebilir.

Pulmoner vasküler

Pulmoner arteriyel hipertansiyon SLE nin komplikasyonudur ve aPL-ab sendromlu hastalarda daha yaygın görülür. aPL-ab sendromlu SLE hastalarının %25 inde, kronik intertisyel akciğer hastalığına sekonder SLE hastalarının %14' ünde pulmoner arteriyel hipertansiyon görülür (122, 123). aPL-ab sendromunun artan prevalansı pulmoner embolinin tekrarlanmasından dolayıdır. SLE ' deki pulmoner hipertansiyon patogenezi bilinmez fakat tekrarlayan pulmoner emboli, vaskülopati ve parankimal hastalık ile ilişkilidir (114, 119, 122, 123). Günümüzde Pulmoner hipertansiyonun etkili bir tedavisi yoktur.

Diyafram

SLE hastalarının %25'inden fazlasında respiratuar kas disfonksiyonu mevcut olup göğüs radyografisinde hemidiyaframda yükselme olarak görülür (114). Hastalar radyolojik olarak iyi sınırlı juxta diaframatikada artmış opasite ve lineer atelektazi alanlarını sergiler. Solunum fonksiyon testlerinde vital kapasite ve akciğer volumunde azalma, diffüzyon kapasitesi normal olmasıyla restriktif akciğer hastalığında ayrılır. Post mortem çalışmada diaframın primer myopatisi ve respiratuar kasların disfonksiyonu düşük akciğer volümünden sorumludur (109, 114).

Akciğerler

Genel popülasyona göre SLE' li hastalarda pulmoner enfeksiyon riski 3 kez daha yüksektir. Nedeni intrensek immunolojik anormallikler, patojene karşı NK hücre aktivitesinde azalma, immunosupresif tedaviye bağlıdır (106, 107, 109, 114). Atelektazi altta yatan parankimal hastalık ve solunum kaslarının zayıflığı ayrıca SLE hastalarında staz ve sekresyonun zayıf klerensine bağlı olarak solunum trakt enfeksiyonlarına önceden hazırlar. Pnömoni hastalığın başlangıç zamanında gelişir ve atipik olabilir. SLE'li hastalarda pnömoni sebepleri Staphylococcus aureus, Mycobacterium türleri ve Pneumocystis carinii olabilir. Nocardia enfeksiyonunun prevalansı genel popülasyona oranla SLE'li hastalarda oldukça yüksektir (109, 114). SLE hastalarında pulmoner tüberküloz prevalansı yüksektir (124). Tekrarlanan pulmoner enfeksiyon bronşektazi gelişimine öncülük eder.

2.5.3. Kardiyovasküler Sistem

SLE, miyokard, perikard, kalp kapakları, koroner arterleri tutar. SLE miyokarditi, Libman Sack endokarditi, subakut bakteriyal endokardit, üremi, pulmoner arteriyel hipertansiyon, kortikosteroid ilişkili kardiyomyopati ve sağ kalp yetmezliğine bağlı olarak kardiomegali gelişebilir (114, 125-128).

Miyokard

SLE hastalarında Myokardit nadir görülür. Hastaların %50' sinden fazlası klinik olarak sessizdir (114, 125) ve Nötrofil ve lenfositlerin perivasküler infiltrasyon ile myozit teşekkül eder. İntramyokardial arterler içindeki intimal proliferasyon ve hyalinizasyon bildirilmiştir. SLE myokarditinin, büyük bölgesel duvar anormalliklerinin üretmesi beklenmez fakat sol ventriküler disfonksiyonuna katkıda bulunur (124, 125). Trans özafageal ekokardiografi duvar anormalliklerini tanımlamaya yardım eder (122, 124), ve MRG daha hızlı ve noninvazif değerlendirmeyi sağlar (126). Aslında eforlu elektrokardiografi ve myokardiyal sintigrafi geri dönüşlü iskeminin, ilerlemiş ateroskleroz tanımlamasına yardım edebilir.

Perikard

Eksüdatif perikardiyal effüzyon ve perikardit SLE hastalarının %17-50' sinde gelişir (106, 109, 125, 128). Effüzyon gelişmiş perikardit de ekokardiografi teşhis için duyarlıdır(126). Klinik belirtiler ve elektrokardiyografik bulgular SLE perikardit teşhisi için yardımcı olabilir. Kontrastlı thoraks BT perikardiyal effüzyon kadar perikardiyumda anormal kalınlaşma ve kontrastlanmayı gösterebilir.

Kalp Kapakları

Kapak tutulumu SLE nin en bilinen kardiyak tutulumudur. aPL -ab sendromlu hastalarda daha sık görülmekle beraber SLE de hastalığın şiddeti süresine bağlı olarak %18-74 ünde kapak tutulumu görülür fakat (106, 109, 125, 130) bu lezyonlar hemodinamik olarak anlamlıdır ve anormal akım dinamiklerinin bilinmesi, zamanla cerrahi düzeltmeye öncülük edebilir. Antimikrobiyal profilaksi vasküler vejetasyonun bakteriyel ekilimini engellemek için (örneğin) diş prosedürlerinde rutin olarak kullanılabilir (106, 109, 125, 127). SLE de kapak hastalıkları spekturumu kapakların kalınlaşmasından

Libman Sacks endokarditine kadar değişmektedir. Kapak tahribatının öncülüğünde ve valvulit ile ilişkili olabilen 1- 4 mm arasında değişen steril granüler pink vejetasyonu küçük tek veya multipl oluşum ile karakterizedir (131). Patogenezi bilinmez; bununla birlikte kapakların fibrinoid dejenerasyonu, vaskülitler, steroid ilişkili valvülopati varsayılan üç mekanizmadır (125, 127). Kapak tutulumu zamanla değişebilir, bazı inflamasyon odakları iyileşme gösterirken bazılarında yeni odaklar ortaya çıkar (130). Cine kardiyak MR görüntüleme, ventrikül boyutunu, stroke volümünü, bölgesel myokardiyal fonksiyonu; ekokardiografi ise valvüler hastalığı değerlendirmede yararlıdır (129).

2.5.4. Vasküler Sistem

Aterosklerozis

SLE'li hastalarda aterosklerozis multifaktöriyal bir problemdir (132). Hiperlipidemi, obezite, hipertansiyon gibi koroner arter hastalığının risk faktörleri, SLE li hastalarda daha sık görülür, olası multi organ tutulumu ve önemli renal hastalıklarla ilişkili olmasından dolayı sıklıkla SLE hastalarında görülür. SLE hastalarının koroner arter hastalığına bağlı mortalite oranı genel populasyona göre 9 kez daha fazladır (109, 125, 129). Arteroskleroz; endotelial yaralanma ve intraselüler kolesterol birikimi kadar sirkülasyondaki immün kompleks, renal hastalığa sekonder hipertansiyon ve kortikosteroid kullanımına sekonder dislipoproteinemiye bağlı olarakta hızlandırılabilir (106, 109, 125, 127).

Vaskülitler

Tipik olarak, SLE hastalarında vaskülit 100 mikrometre çapından daha küçük damarları etkiler: fibrinoid nekroz, duvar kalınlaşması, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilişkilidir (106,107). Bu antite, herhangi bir organı tutabilir ve iskemi ile sonuçlanır. End arterler içeren organlarda örneğin bağırsağın bir segmentini besleyen damarda vaskülit barsak duvarındaki hemoraji veya iskemi daha sonra peritonit ve perforasyon gelişebilir.

2.5.5. Gastrointestinal Sistem

SLE gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını tutabilir. Nonspesifik ve şüpheli abdominal ağrı SLE hastalarının %10-37' sinde görülür (106) ve inflamatuvar yanıtın oluşması, dokulardaki oto antikörlerin çökmesine bağlı vaskülit ve obliteratif vasküler

tromboza bağlı iskemik bağırsak hastalığı gelişerek karın ağrısına neden olur. Azotiyoprin ve prednizon gibi immünosupresanlar abdominal semptomları uyarabilir ve pankreatit ile karıştırılır. İmmünosupresiflerin kullanımı ile infeksiyona karşı oluşan doğal immün yanıt baskılanır; ateş ve lökositoz gibi infeksiyonun klinik markerları tamamen tarif edilememiştir. Bu yüzden perforasyon, peritonit, apselerin teşhisinde yüksek derecede klinik kuşku gerekir (106, 107).

Özofagus

SLE hastalarının %13-32' sinde özofagusun distal 1/3 ünde hipomotilite görülür ve reflü özofajite predispozandır (106). Disfajisi olan çoğu hastalarda, gastroözofagel reflü semptomları, atipik göğüs ağrısı, SLE' si olmayan hastalara benzerdir. SLE de hipomotilitenin nedeni açık değildir fakat iki teoriden bahsedilir. Araştırılan birinci teori özofageal kaslarda inflamatuvar reaksiyonun meydana gelmesidir. Böylece doğrudan motiliteyi etkiler. Diğer teori özofagusun intrinsek motilitesini etkileyen Auerbach pleksus iskemik bir hasar görmesidir (106). Gastro-özofagel reflü belirtileri olan SLE hastalarının değerlendirmesi Üst gastrointestinal baryum çalışması olmalıdır. Dikkatli inceleme ile mukozal granülasyon ve mukozal ülserasyon görülebilir. SLE hastaları peptik ülser ve gastritin gelişmesine katkıda bulunacak nonsteroid anti inflamatuvar içeren multiple ilaç tedavisi alırlar. Bu hastalarda Duedonum ve mide çift kontrast teknik kullanılarak değerlendirilmelidir.

Safra Kesesi

Safra Kesesi SLE de nadir tutulur. SLE'li hastalarda akut kolesistit safra taşına bağlı değildir. İmmün komplekslerinin sirkülasyon düzeyi ile ilgili oluşan akut vaskülit ve periarteriyal fibrozisle ilişkilidir (106). US'deki görüntüleme bulguları safra kesesi duvarındaki kalınlaşma ve hepatobiliyer sintigrafide non fonksiyone bir safrakesesi vardır. Tedavi edilmediği zaman, SLE de akalkülöz kolesistit; gangren, , perforasyon ve sepsis ile sonuçlanabilir (106).

Pankreas

Pankreatit, SLE hastalarının %8-28' inde görülür. Diffüz ve fokal olabilir (133-136). SLE' deki pankreatit küçük pankreatik damarların iskemisi, vaskülit, immün kompleks

birikiminden dolayı olabilir. Hemorajik pankreatik vakalarında obliteratif vasküler tromboza bağlı nekrotizan vaskülit gelişir (133-136).

Akut pankreatitin US ve BT özellikleri; peripankreatik ödem, flegmon oluşumu, pankreas çevresinde mezenterik yağlı doku infiltrasyonunu içerir ve bu bulgular glandüler genişlemeye eşlik edebilir. Parankimal dansitedeki değişiklikler ve peripankreatik ödem pankreas kenarının silikliği ile sonuçlanır. Kronik pankreatit yaygındır ve asemptomatik olabilir. SLE de pankreatik disfonksiyon tekrarlayan pankreatit epizodları ve pankreastaki küçük damarları etkileyen kronik vaskülit ile ilişkilidir (134, 135). Duktal sistemdeki kalsiyum birikimi, pankreatik kanalda daralma ve genişleme, pankreasta atrofi oluşabilir. Bu kronik değişiklikler en iyi BT de olmak üzere BT ve USG de saptanabilir.

Bağırsaklar

SLE vaskülopatisine bağlı iskemi her organı etkilemekle birlikte gastrointestinal sistemde superior mezenterik arterin dağıldığı küçük çaplı damar vaskülit sorumlu (135). aPL-ab sendromunda trombogenezis iskemi için artan bir risktir. Bağırsak iskemisi baryumlu çalışmalar ve radyografide zor teşhis edilirken BT tanıda duyarlıdır. Radyografi de intramural kanama ve bağırsak duvarı ödeminden dolayı parmak basısı izi görülebilir. ilerlemiş dönemde pnömotozis, portal venöz gaz kötü prognozu gösterir. BT de assit, dilate bağırsak anslarını, mural kalınlaşmayı, bağırsak duvarında anormal kontrastlanmayı, damar engorjmanlarını ve ödem içeren mezenter anormalliklerini gösterir (137). Bununla birlikte iskemik bağırsağın özellikleri SLE için nonspesifiktir ve iskeminin süresine bağlı olarak değişebilir. Dalak ve karaciğer içinde iskemi BT’de periferik yerleşimli wedge sınırlı küçük hipodens alanlar şeklinde görülür (137).

2.5.6. Genitoüriner sistem

Böbrekler

Böbrek genellikle SLE’den etkilenir. SLE’li hastalarda renal biyopsi yapılmış olup immüno Floresan incelemede anormal mikroskopik immün kompleks birikimleri saptanmıştır (106, 107, 119). SLE nefritinin patogenezi; glomerül yüzeyindeki antijenler mezangiyal matriks, bazal membrana karşı gelişen otoantikörlerle glomerül subendotelial ve subepitel katmanları içindeki immün kompleks birikimi sonucunda oluşur (107, 119).

İmmün kompleks birikimi, sitokin salınımı sonucunda yoğun hücrel immün cevaba yol açarak glomerüler nekroz ve fibrozisle sonuçlanır. Oysa renal hastalıkta patolojik SLE bulgularının görüntülenmesi proliferatif veya membranöz glomerülo nefrit için spesifiktir, US de böbrekler hiperekoiktir ve böbreklerin boyutu renal tutulumun süresine bağlı olarak değişir. Bununla birlikte, küçük ve diffüz ekojenik böbrekler kronik renal yetmezlikle ilişkili SLE' de yaygındır (106, 109).

Vasküler

Renal ven trombozu SLE hastalarında nadir görülür ve nefrotik sendrom tarafından gelişen hiperkoagülopatiyeye bağlı geliştiği düşünülür. Çoğu SLE hastalarında glomerülit mevcut olupda nefrotik sendrom saptanmayabilir. aPL-ab sendromlu SLE hastalarının subgrupunda trombojeniz yatkınlığından dolayı renal ven trombozu oldukça yaygındır (106).

2.5.7. Kas İskelet Sistem

Eklemler

SLE hastalarının %80' ninde simetrik, erozif olmayan, deformasyona neden olmayan genellikle el, diz, omuz, bilek eklemlerini tutan poliartrit mevcuttur (106). Yaklaşık olarak deformitelerin %10'u irreversibldir (106). El radyografisinde Romatoid Artrit benzer görünümüler küçük eklem çevresinde synovit temsil eden perikapsüler yumuşak dokularda ödem, juxtaartiküler osteoporoz görülür. Bu iki hastalık süreci arasında farkı anlamak zordur. Bu gibi vakalarda SLE için diğer tanı kriterlerlerinin mevcut olması teşhise yardımcı olacaktır (106). SLE hastalarının %15' inde el bileğinde karpal instabilite görülür. Bu durum skafoid kemik ile lunat ve diğer karpal kemikler arasındaki mesafenin (3mm) fazla olmasıdır. Bilekteki değişiklikler radioulnar deviasyondaki bilek radyografisinde görülebilir (106).

Ligamentler

SLE de reversibl olan deformiteler ligamantöz instabilite ve laksitedir. Kortikosteroidler genellikle eklem içindeki akut inflamasyonu hafifletir fakat kronik steroid tedavisi AVN, osteoporotik yetmezlik fraktürü ve enfeksiyona yol açar.

Kemik

Osteonekroz

Osteonekroz veya AVN SLE hastalarının %5-50' sinde meydana gelir ve esas olarak ağırlık taşıyan eklemleri etkiler (137). Steroid tedavisine bağlı geliştiği düşünülmüştür. Tüm SLE hastaları steroidlerle tedavi edilmekte olup bazen nonsteroid antinflamatuar, azathioprine, sklofosamid gibi ilaçlarda almaktadırlar. En yaygın femur başı olmak üzere humerus başı, femoral kondil, tibial plato tutulur (106, 138, 139). Radyografi genellikle erken AVN da normaldir ve geç değişiklikleri kemikte skleroz, irreversibl eklem hasarını gösterebilir. Radyografiyle AVN 'un şiddetini tarif etmek için skleroz, eklem yüzeyindeki düzleşme, eklem mesafesindeki anormalliğe göre bir gradeleme sistemi kullanılmıştır. Bu skala grade-0 (klinik olarak şüpheli AVN) dan grade-5'e (eklem mesafesinde daralma ve eklem yüzeyinde düzensizlik, ayrılmaya) kadar sınıflandırılır (137).

AVN'da kemik sintigrafisinde etkilenmiş kemikte hiperemi ve osteogenezis iki temel unsurdur. Hiperemi ve osteogenezis akut kemik infarktında mevcuttur. Günler içinde oluşan nekrotik kemik rezorbe etmek için osteoklastların yerleşmesi veya osteoblastlara bağlı yeni köprüleşen kemiklerin oluşumu infarkt kenarında uptake artırır. Aslında bu iyileşme tedricen oluşur ve artiküler yüzey zararının tamir edilemez olduğunu gösterir. Bu yüzden kemik sintigrafisi bulguları daha çok ilerlemiş AVN ' göstermekle birlikte nonspesifikde olabilir. Prospektif çalışmalarda MRG erken AVN tanısında radiografi ve sintigrafiden daha üstündür ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi alan asemptomatik SLE hastalarında osteonekrozu saptamak için MRG kullanılır (138, 139). MRG bulguları AVN'nin patofizyolojisi ile koreledir. Vasküler yetmezlik farklı hücre tiplerinin nekrozuna yol açar. Hematopoyetik hücrelerle başlayıp adipozit ve en son olarakta osteositleri etkiler. Bu yüzden erken dönemde MRG ödem, hemoraji ve kemik iliği cevabının yokluğuna bağlı normal olabilir. Kontrastlı MRG de devaskularize alanda kontrastlanmanın yokluğu STIR sekansındada hala normal olabilir (137). MRG görüntülemeindeki ilk anormallikler küçük infark bölgelerine bağlı kemik iliği ödemidir. Zamanla infarkt kenarlarında reaktif değişiklikler görülebilir. T1A ve T2A görüntülerde düşük sinyal yoğunluklu bölgeler olarak görülebilir. Reaktif yeni kemik içinde vaskularize granülasyon dokusu T2A da hiperintens görülür. Subkondral fraktür T2 A da hiperintens görülür. Artiküler yüzeyin

kollapsı kemiğin küresel şeklinin kaybı ve artiküler yüzeyin düzensizliği ile sonuçlanır. Kollaps genellikle T2A da hipointensdir infarkte kemik iliğindeki fibrotik değişiklikleri ile uyumludur (137-139).

Yetmezlik fraktürü

Anormal kemik üzerinde normal stres yetmezlik fraktürüne neden olabilir. SLE hastalarında yetmezlik fraktürünün patogenezi belli değildir. Fakat steroid tedavisinden dolayı kemik kaybı ile ilişkili olabilir (106, 108). Şiddetli osteoporoza bağlı radiografide seçilemeyen erken veya gizli yetmezlik fraktürleri MRG ile saptanabilir. T2 A MRG de kemik iliği ödeminden dolayı hiperintens bölgeler olarak görülür (137-139).

İnfeksiyon

SLE'li hastalar dermatolojik faktörler, kortikosteroidler ve vaskülopatiye sekonder septik artrit ve osteomyelite predispozandır. Steroid tedavisi infeksiyonu maskeler ve hastalık kronikleşir (106). Organizmanın tipleri S. aureus, gram negatif basiller ve M tuberkülozis dir. Radyografik bulgular eklem effüzyonu, periostit, kartilaj kaybı ve progresif kemik yıkımı içerir (106, 137). İndiyum -111 beyaz küre sintigrafisi akut infeksiyonda daha yararlıdır. Bununla birlikte kronik osteomyelitde lenfositler hakimdir ve Galyum 67 sitrat sintigrafisi yararlıdır. Sintigrafi yumuşak doku enfeksiyonu ile osteomyeliti ayırt edemez bu iki lezyonu ayırt etmek için kontrastlı MRG kullanılır.

2.5.8. Nörolojik Sistem

SSS lupus, İlkdefa 1872' de Kaposi tarafından kaydedilmiştir, prevalansı %30-40 olup lupusa bağlı ölümlerin %19 unu oluşturmaktadır (140). SSS lupus, tromboembolizm ve demyelinasyon, nöral otoimmün zarar gibi diğer mekanizmalara rağmen olaya anjiopatik olarak genellikle katılır (106, 119, 141). SLE hastalarında serebral iskemi ve enfarktüs (a) aPL-ab sendromuna sekonder koagülopati, (b) kortikosteroidlere bağlı hızlanmış arteroskleroza (c) vaskülitler veya (d) Libman Sack sendromundaki kardiojeneik tromboemboliye bağlıdır (106, 107, 141). SLE ilişkili inme hastalarının ortalama yaşları 35 dir, aPL-ab hastaların %35 ile 60' nda tekrarlanabilir (142, 143). aPL-ab sendromlu çocuklarda serebral iskemi yüksek(%76) prevelanslıdır (144, 145).

Serebral Damarlar

Büyük çaplı damar hastalığı

Tek arter dağılımlı infarkt büyük çaplı damar vaskülopatisinde görülür. aPL-ab sendromu ile büyük çaplı damar hastalığı arasında ilişki açık değildir. fakat hiperkoagülopati ile daha önceden oluşmuş sistemik arteriyel veya venöz oklüzyon ile ilişkili olabilir (146). aPL-ab sendromlu çocukların yarısında TIA ve stroke mevcut olup serebral anjiografide büyük ve orta çaplı damarlarda oklüzyonu bulunmuştur (144, 145). Genel semptomlar baş ağrısı, iskemi bölgesine lokalize fokal nörolojik defisit saptanır. BT veya MRG arteriyel sulama alanında iskemi saptanır.

Küçük çaplı damar hastalığı

Küçük çaplı damarlar tutulduğunda kortikal ve derin gri cevherde küçük infarktlar saptanır. Patogenezi belli değildir. Histopatolojik analizde beyin küçük çaplı damarlarında endotelial hiperplazi ve obliteratif intimal fibrozis vardır ve oklüzyona yol açar (147). Bu süreç lupus anjiti veya vaskülit olarak tanımlanır. Arteriyollerdeki kollajenin fibrinoid dejenerasyonu ile küçük çaplı arterlerde damar içinde fibrinoid birikir. Damarın mükümler ve elastiki dokusu ayrılır ve damar tıkanır. Endotelial proliferasyon nekroz yanıtı içinde meydana gelir ve damar yeniden tamir edilmeye başlar ve bu proliferasyon vasküler oklüzyona katkıda bulunur. Sadece bu mekanizma olmamakla beraber; diğer araştırmacılar beyin otopsisinde vaskülit olmaksızın orta ve küçük çaplı arteriollerde fibrin trombus görmüşlerdir (148).

Dura venöz sinüs ve derin serebral ven oklüzyonu

Bazı seriler aPL-ab sendromlu hastalarda intrakraniyal venöz oklüzyon prevalansını %29 olarak bildirmiştir (106, 148). Bu hastaların çoğunda hipovolemi, gebelik ve dehidratasyon gibi predispozan faktörler olmamasına rağmen genellikle tekrarlanan venöz trombozu hikayesine sahiptir ve anormal koagülopati mevcuttur. Görüntüleme bulguları oklüzyon yeri ve alternatif venöz drenaj yolu varlığına bağlıdır. Kontrastsız BT de etkilenmiş sinüs hiperdens olup kontrastlı çalışmada oklüde sinüs etrafında kontrasta bağlı “delta işareti “ saptanır (149, 150). Ek olarak basal ganglion, talamus, beyaz cevherde ödem ve infarktüsü temsil eden hipodens alanlar görülebilir. çünkü bu yapılar beyindeki

derin venöz sistem tarafından drene edili (149). T1 ağırlıklı spin eko MRG de sinüs içindeki normal signal voidin kaybı ve hiperintens sinyal artışı görülür. Hernekadar yavaş akımda da sinüs içinde hiperintens sinyal görünümü olsada MR Venografide oklude olan sinüste akımın saptanmaması ile ayırıcı tanıya gidilir. MR venografi süresinde öklüde olmuş sinüs içindeki akımın varlığı tanımlamaya yardım edebilir. İnvazif olan serebral venografi, dural venöz sinüs trombozu görüntüleme nadir olarak kullanılır.

Beyin

İntrakraniyal hemoraji

Üremi, trombositopeni, hipertansiyonu olan SLE hastalarında intrakranial hemoraji %42 oranında görülür (142, 146). İntrakraniyal anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid hemoraji prevalansı SLE hastalarında genel popülasyona göre daha yüksektir. Rüptür nedeni fokal transmural lupus anjitise bağlıdır (151). Küçük çaplı damar hastalığının patogenezi fibrinoid nekroz, büyük çaplı damar hastalığında endotelial proliferasyonun dominanttır. Buyüzden damarların öklüzyonundan daha ziyade damar duvarında fokal incelme vardır ve damar duvar yapısı etkilenmiştir (151, 152). SLE'li hastalarda bu anevrizmanın rüptürüne diğer faktörler (hipertansiyon, hızlandırılmış arteroskleroz, vaskülit, kronik böbrek yetmezliği gibi organ disfonksiyonları vasküler hemodinamikle ilişkili olarak) katkıda bulunabilir. Bu yüzden SLE hastaları serebral vasküler yapılar da birbiriyle ilişkili iki probleme sahiptir. (a) damar duvarı kolajen dokuda inflamasyona bağlı duvar anormallikleri (b) anormal vasküler hemodinamikler.

Serebral Apseler

Serebral apseler edinilmiş immün yetmezlik sendromu, intravenöz ilaç bağımlısı, diyabet yokluğunda nadir görülür. Libman sack endokarditi olan SLE hastaları septik serebral emboliye öncülük edebilen mitral ve aortik kapak anormalliklerine sahiptir.. Kontrastlı BT de serebral apseler periferik rim tarzında kontrastlanan hipodens alanlar olarak görülür. Kontrastlı MRG de benzer bulgular saptanır. Apseler temporal ve frontal loblarda beyaz ve gri cevher birleşim yerinde, hastalar kortikosteroidlerle tedavi edildiği zaman etrafında ödem alanının yokluğu saptanır. Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda aynı zamanda Nokardia ve Candida türleri gibi fırsatçıl organizmalara eğilimidir. Serebrospinal sıvı analizi görüntüleme bulgularına yardım eder. Sonuçta 11 kriterden birini

içeren nöropsikiyatrik rahatsızlıklar SLE teşhisinde kullanılır. Organik beyin rahatsızlıklarının altında yattığı açıkça görülebilir. Nörolojik rahatsızlığı olan SLE hastalarında reversibl sebepleri tanımlamak önemlidir. Bu yüzden hemorajik komplikasyonları ekarte etmek için kontrastsız BT, inme veya apselerin tanımlanması için kontrastlı MRG kullanılır.

2.6 Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

2.6.1. Perfüzyon MRG

MRG, insan vücuduna uyarlanmasının ardından hızlı bir gelişme göstermiş, 1975 yılında Richard Ernst tarafından Hızlı görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılarak konsantrasyon eğrilerinin izlenmesi mümkün hale gelmiştir (153-159).

“Perfüzyon” kapiller düzeyde kan ile doku arasında oksijen ve metabolit alışverişinin gerçekleşmesini sağlayan kan akımını ifade eder. Perfüzyon Ağırlıklı MR görüntüleme (PMRG) diğer MRG tekniklerinin sağlayamadığı kan hacmi, kan akımı, maksimuma ulaşma zamanı, ortalama geçiş zamanı ve dolaylı yoldan dokunun oksijenizasyon düzeyi hakkında bilgi verir (160). Perfüzyon MRG yi diğer görüntüleme metodlarıyla karşılaştırıldığında: hastaya girişim uygulanmadan teşhis konulabilmesinin yanında doku perfüzyonu, morfolojik özellikleri, metabolizması ve fonksiyonu hakkında da bilgi vermesi bakımından diğer görüntüleme metodlarından ayrılan yönleri mevcuttur (161). Stroke hastalarındaki başarılı uygulamaları takiben perfüzyon MRG intrakranyal tümörler, epilepsi, demans hastalarında, kognitif bozukluklarda ve normal fizyolojik değişimlerin non-invaziv şekilde değerlendirilmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (162, 163).

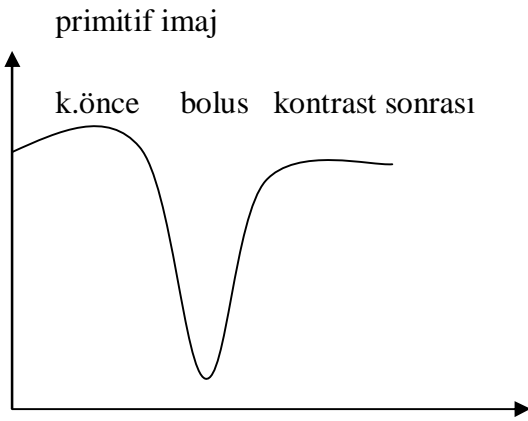
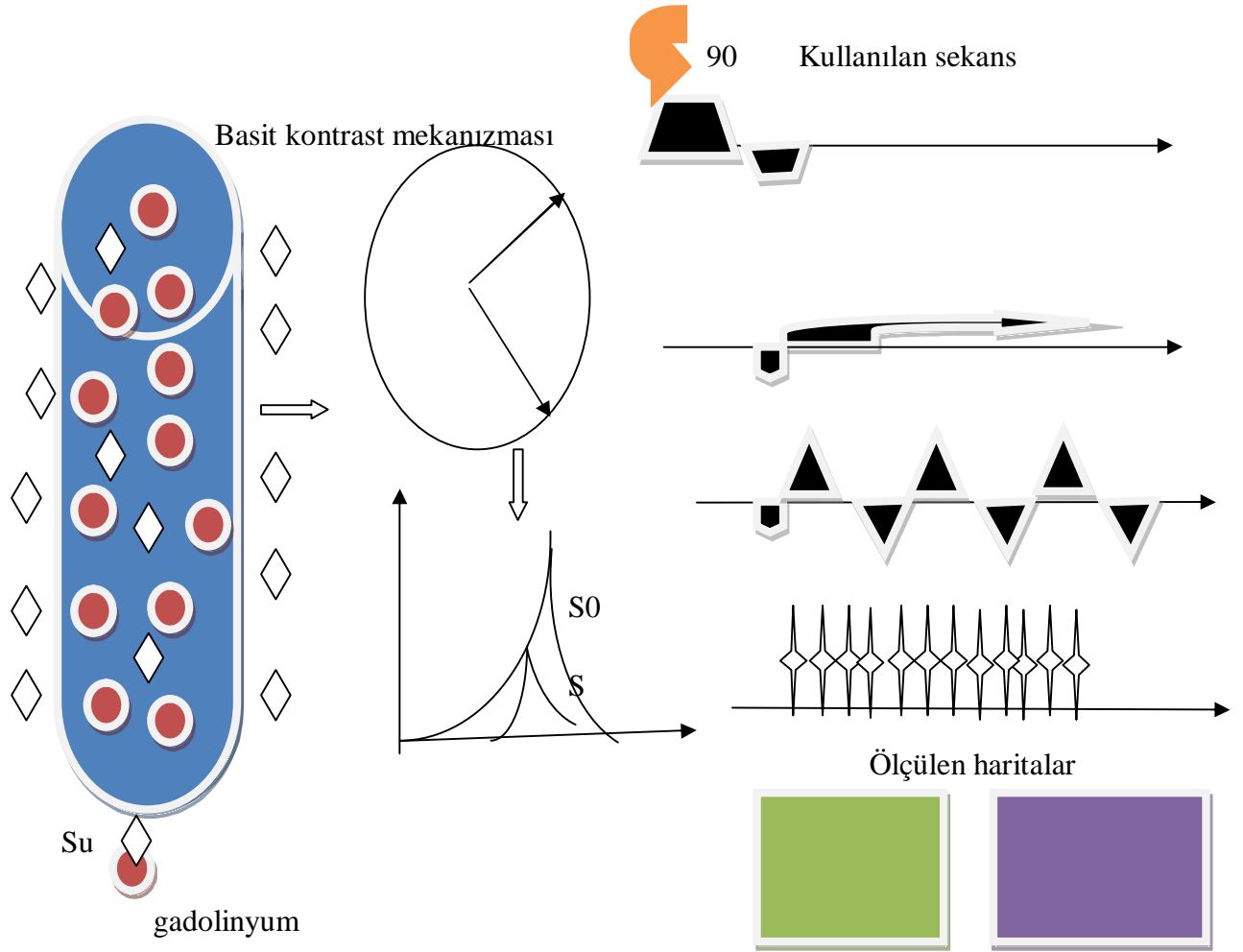
2.6.2. Manyetik Rezonans Perfüzyon Teknikleri

Perfüzyon MR görüntülemeye “contrast agent bolus tracking” (kontrast ajan bolus izleme) ya da “arterial spin labeling” (arteryel spin etiketleme) teknikleri kullanılabilir.

Arterial spin labeling (ASL) tekniği: Bu tekniğin avantajı ekzojen kontrast madde gerektirmemesi ve noninvaziv olmasıdır. Bu perfüzyon MRG tekniği TOF MR Anjiyografi ile aynı prensiplere dayanır. Kırmızı kan hücreleri dokudaki kapiller yatağa girdiklerinde “inversiyon recovery” pulsları ile yüksel sinyal üretir. Bu etki perfüzyon haritalarını yorumlamak için kullanılır. Ancak pulsların uygulanması arasında geçen sürenin uzun olmasına bağlı görüntüleme süresinde uzamaktadır. Bu teknikle elde olunan perfüzyon haritaları, yetersiz sinyal-gürültü oranı, dolayısıyla düşük uzaysal çözünürlük nedeniyle pek kullanılmamaktadır.

Dynamic susceptibility contrast (DSC) tekniği: Kontrast ajan bolus izleme tekniği daha sık olarak kullanılmakta olup T1 süresini kısaltma etkisinden daha çok T2 ya da T2* suseptibilite etkilerinden faydalanılmaktadır. T2 ağırlıklı spin eko görüntüleri kontrast maddeye daha az duyarlıdır ve anlamlı bir sinyal değişikliği elde edebilmek için 2-4 misli kontrast madde vermek gerekir. Bu nedenle daha çok T2* etkilerinden faydalanılır. Gadolinyum damar içerisinde geçişi esnasında T2 etkisinde azalmaya ve 0, 1 mmol/kg’lık standart dozda beyaz cevherde yaklağık %25 sinyal kaybına neden olur (164). Paramanyetik kontrast ajanın beyin dokusu yatağı içerisindeki ilk geçişi sırasında sinyalin düşmesi her voksel için zaman / yoğunluk eğrisini yaratmak için kullanılır. Kontrast madde damar içi aralıkta sınırlı olmakla birlikte onun suseptibilite etkisi damar duvarının ötesine de ulaşır (165). Böylelikle beyin dokusundaki her voksel için sinyal düşme derecesi hem dokudaki kapiller damarların lokal konsantrasyonlarına hem de kapiller damarlar içerisindeki gadolinyumun konsantrasyonuna bağlıdır. Manyetik alan gradyentlerini hızlıca değiştirilebilen eko-planar görüntüleme yöntemleri çok kesitli MRP bilgilerinin toplanmasını kolaylaştırır. Bu amaçla spin-eko ya da gradyent-eko sekansları kullanılır. Ancak genelde tercih edilen ekoplanar spin-eko sekanslarıdır. Çünkü bu sekans yalnızca kapiller yatak damarlarına yani mikrovasküler yapılara duyarlıdır. Gradyent eko sekansları ise bu alana daha az duyarlıdır (166). Bu sekanslar ile hem kapiller yatak damarları hem de daha büyük kapasiteli damarlara ait sinyaller alındığından özellikle venöz yapıların kontaminasyonu CBV’nin gerçek değerinin üstünde hesaplanması na neden olabilir. Ayrıca gradyent sekansları manyetik suseptibilite artefaktlarına daha yatkındır. Bu artefaktlar kesit kalınlığının küçültülmesiyle azaltılabilir. Bu işlem sinyal-gürültü oranının azaltılmakla beraber yine de yeterli tanısal görüntü sağlayabilir (164). MR kontrast madde

güçlü bir enjektörle genelde saniyede 5 ml hızla gönderilir. Damar yolunun durumuna göre bu miktar birkaç ml azaltılabilir. Dozun iki katına çıkarılması (0.2 mmol/kg) sinyal/gürültü oranını artırır. Perfüzyon parametrelerinin ölçülebilmesi için IV kontrast öncesi, kontrastın uygulanması esnasında ve kontrast sonrası ardışık kesitler alınmalıdır. Kanın kapiller yataktaki seyri esnasında ardışık görüntüler arasındaki zaman aralığı en az 1-2 saniye olmalıdır. Saniyede 10 görüntü hızlı bir perfüzyon incelemesi için idealdir. Kısaca özetlersek (şekil 1) kontrast ajan bolus izleme tekniğinde beyin kapillerinden geçen yüksek doz paramanyetik kontrast maddenin beyin dokusunda oluşturduğu suseptibilite etkilerine bağlı T2 veya T2* sinyal değişikliklerine dayanır. Böylece zamana bağlı T2/T2* değişimleri ölçülebilir. Sinyal intensite-zamana eğrisi için (şekil 2) hızlı ve iyi zamanlanmış görüntüleme önemlidir. Kontrast verilmeden önce 5 sn kadar baseline çekimler yapılır. İV bolus injeksiyondan sonra beyinde geçen Gd suseptibilite ile T2 veya T2* sekanslarında sinyal kaybı oluşturur. Bunun sebebi paramatik maddelerin manyetik alan distorsiyon etkilerinin olmasıdır. Normal koşullarda yani kan akımının normal olduğu beyin parankiminde İV yolla verilen paramanyetik kontrast madde sağlam kapiller yatakta damar içinde kalmaktadır. Böylelikle beyin kapillerinden geçen kontrast madde ile çevre ekstra vasküler alanda bir gradient farkı oluşturmasına neden olur. Bu gradient farkı spinlerde dephasing etkisi ile sinyal kaybı yaratır ve çevresel parankimal dokulardan alınan sinyal yoğunluğunun düşer. Beyin dokusunun herhangi bir bölgesinde arteriyal akım azalır, gadoliniumun etkisinde bu alanlarda azalacağından bu, sinyal intersitesinde artış olarak ortaya çıkacaktır (167).



CBV

CBF

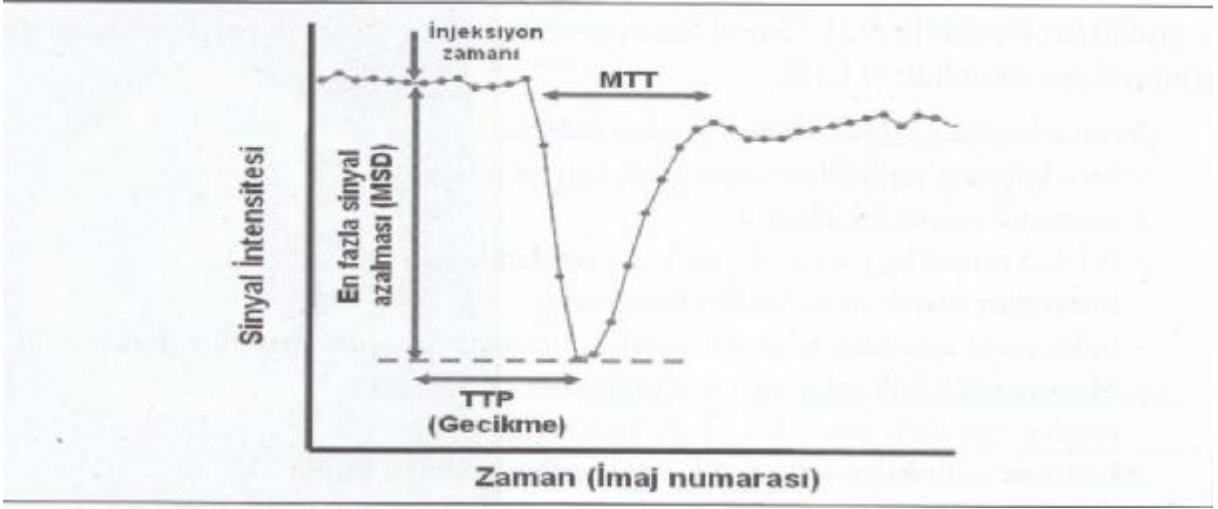


sinyal-zaman eğisi

MTT

TTP

Şekil 1. Kontrast Ajan Bolus Perfüzyon MRG Tekniğinin Şematik Çizimi (S0: Kontrast Verilmeden Önceki Sinyal, S ise Kontrast Verildikten Sonra Alınan Sinyal)



Şekil 2. Perfüzyon MRG tekniği sinyal-zaman intensitesi grafiği

Perfüzyon değerlendirilmesi için matematiksel işlemlerle hazırlanan haritalar çizdirilir. Perfüzyon haritaları elde etmek için iki matematiksel yöntem kullanılır. Bunlardan bir tanesi nondekonvolüsyon metodu, diğeri ise dekonvolüsyon metodudur. Nondekonvolüsyon metodunda kontrast ajanın bolus olarak uygulanmasından sonra beyin parankimine “region of interest” (ROI) yerleştirilir. Fick prensibine göre birim zamanda, ROI içerisindeki kontrast miktarındaki değişiklik kan akımı ile orantılıdır ve bu bölgeyi besleyen arter ile drene eden ven arasındaki konsantrasyon farkına bağlı olarak artırılabilir. Bu ilişki şu şekilde ifade edilir;

$$dC_t(t)/dt = CBF \cdot [C_a(t) - C_v(t)].$$

$C_t(t)$, zaman egrisine karşı doku kontrast konsantrasyonudur. “Time-density curve (TDC)” (zaman–dansite egrisini) olarak da bilinir. $C_a(t)$, besleyici arterin TDC’si, $C_v(t)$, drene edici venin TDC’sidir. Dekonvolüsyon metodu hem kalitatif hem de kantitatif CBF bilgileri sağlar ve bu yöntem daha yavaş kontrast enjeksiyonuna izin verir. Bu metodun matematiksel ifadesi; $C_t(t) = CBF \cdot [C_a(t) \text{ \textcircled{A} } R(t)]$ şeklindedir.

Bu formülde $C_t(t)$, doku; $C_a(t)$ arteriyel zaman dansite egrisini gösterir. “ \hat{A} ” sembolü matematik konvolüsyon operatörüdür. $R(t)$ (impulse rezidü fonksiyon) teorik olarak beyin bölgesini besleyen arterdeki kan akımı ölçümü için kontrast maddenin bolus olarak verilmesinden sonra beklenen idealize doku TDC’sidir. Rezidü fonksiyonun plato süresi verilen kontrast maddenin kapiller yatakta kalış süresini yansıtır. Hem $R(t)$ hem de kan akımı (CBF) dekonvolüsyon yöntemi ile hesaplanabilir. Hesaplanması için özel matematiksel algoritmalar gerektiren dekonvolüsyon yöntemi görüntü gürültüsüne (noise) son derece duyarlıdır. Bu yöntemle MRP görüntüleme CBF başarı ile hesaplanabilir (168).

Kaynak görüntüler zaman-sinyal intensite egrisini yaratmak için kullanılır ve bu daha sonra, $DR2 = -\ln[S(t)/S_0] / \text{echo time}$, şeklinde formülize edilen zaman-konsantrasyon egrisine (DR2) dönüştürülür. $S(t)$ ve S_0 , belli bir t anındaki ve baseline anındaki sinyal intensiteleridir. DR2 egrileri analiz edilir ve her piksel için CBF, CBV, MTT ve “time to peak” (TTP) perfüzyon haritaları elde edilir. Kesitler arasındaki intervaller arttırılıp temporal rezolüsyon düşürülebilir. Ancak bu durumda zaman-sinyal egrisi daha az elde edilir. Perfüzyon haritaları yaratabilmek için gerekli olan bilgilerin islenmesi için uygulayıcı, kontrast maddenin ilk ulaştığı görüntü numarası ile kontrast maddenin beyin dokusu içerisindeki ilk geçişinin bittiği görüntü numarasını programa girmelidir. CBF haritalarının yorumlanması da ayrıca arteriyel girdi fonksiyonu gibi uygun voksellerin uygulayıcı tarafından seçilmesini gerektirir (169). rCBV ve rCBF’yi hesaplarken kullanılan ROI hacmi değişkendir. Düşük ROI ile yapılan ölçümün gürültü, büyük ROI ile yapılan ölçümün ise parsiyel volüm etkisi nedeniyle doğruluk değeri azalır. Bu nedenle ROI değerini lezyon hacmine göre ayarlamak gerekir. En doğru ölçümü yapmak için lezyon alanından yapılan multipl ölçümlerle en yüksek rCBV değeri saptanmalı ve değerlendirmelerde bu dikkate alınmalıdır (170). P-MRG haritaları serebral dolaşım hakkında kalitatif bilgiler sağlar. “r” bu haritaların niteliksel (kalitatif) olduğunu ifade etmek için kullanılır (rCBV ve rCBF). CBF’nin kesin niceliksel değerleri klinikte rutin olarak kullanılmayan dekonvolüsyon yöntemi ile hesaplanabilir (171).

2.6.3. Perfüzyon Görüntülemenin Teknik Prensipleri ve Perfüzyon Parametreleri

CBV, (Beyinsel Kan Hacmi), herhangi bir zamanda belirlenen doku miktarındaki kan miktarını belirleyen parametredir. 100 gram beyin dokusundaki kanın mililitre cinsinden ifadesidir (ml/100 g). CBV haritaları daha çok mikrovasküler yapıyı göstermede, kapiller yeni damar oluşumunu göstermede ve bunun relatif olarak hesaplanmasında hassastır (171). CBV haritaları konsantrasyon – zaman eğrilerinin altında kalan alanın matematik integrasyonu ile elde edilir.

CBF, (Beyinsel Kan Akışı), dokudaki kapiller akımı gösteren serebral kan akımı, birim zamanda, incelenen beyin bölgesinde akan kanın hacmidir. CBF, bir dakikada 100 gram beyin dokusundaki kanın mililitre cinsinden ifadesidir (ml/100 g/dk). Normal CBF bir dakikada yaklaşık 50 – 60 mililitreden daha büyüktür. CBF'nin 10-12 ml'nin altına inmesinin hücre membranında yetmezliğe ve hücre ölümüne sebep olduğuna inanılmaktadır (173). CBF haritası ise hem serebrovasküler yeterlilik hakkında hem de bölgesel beyin metabolizması hakkında bilgi sağlar. MRG yüksek uzaysal çözünürlüğü nedeniyle diğer nükleer tıp uygulamalarına göre daha iyi görüntü kalitesi sağlamaktadır (172).

MTT (Ortalama geçiş zamanı, mean transit time) beyin parankimi boyunca akan kanın arterden girişi ile venden çıkışını arasında katettiği mesafe ile ilgilidir. MTT incelenen beyin bölgesinde kanın ortalama geçiş zamanı olarak tanımlanabilir. Matematiksel olarak ortalama geçiş zamanı hem CBV hem de CBF ile ilişkilidir (173).

$$MTT=CBV/CBF$$

Yada MTT, dolaşımın arteryel tarafından venöz tarafına geçiş için gerekli süre olarakta düşük saniyeler cinsinden ifade edilir (173).

TTP (time-to-peak), kontrast maddenin damara verilmesinden maksimum zayıflama zamanına kadar geçen zaman parametresidir (174). TTP sayesinde, aynı miktar kan geçişi CBV haritasından gözlenmesine karşın, kanın hangi bölgeye hangi zaman farkıyla gecikmeli olarak gelip gelmediği gözlenebilir.

2.6.4. Perfüzyonda MRG'de Tuzak ve Sorunlar

1. Yöntem yüksek performanslı ve hızlı ekoplanar görüntüleme sekansları gerektirdiğinden donanım maliyeti yüksektir.

2. Teknik suseptibilite ağırlıklı olduğundan manyetik alan homojenitesini bozan kan ürünleri, kalsiyum, melanin ve metallerin varlığında, ayrıca beyin-kemik, kemik-hava arayüzlerine yakın yerleşimli lezyonlarda doğru bir değerlendirme yapmak güçtür. İnhomojeniteyi ve suseptibilite artefaktların azaltmanın bir yolu kesit kalınlığının azaltmaktır.

3. Kalp fonksiyonundaki varyasyonlar, vasküler ya da kollateral dolaşımdaki varyasyonlar bu haritaların yorumlanmasını zorlaştırabilir.

4. Majör arteryel oklüzyon kollateral dolaşımdan dolayı DR2'nin genişlemesine sebep olabilir ve CBV ile CBF'nin gerçek değerinin altında hesaplanmasına yol açabilir.

5. Temporal kemiğin ve paranasal sinüslerin sebep olduğu suseptibilite artefaktları ve kan-beyin bariyerinin bozulduğu patolojilerde (glioblastoma multiforme, menenjiom vb) damar içi aralıktan olan kontrast sızıntısını hatanın diğer potansiyel kaynaklarıdır. Fakat postprocessing" işlemi ile sıklıkla düzeltilebilir. Damar dışı aralığa kontrast sızıntısı T2 ağırlıklı incelemede gadolinyumun sinyal azaltıcısı etkisini önler bu da yanlış olarak düşük CBV değerlerinin oluşmasına yol açar. Bunu önlemek için görüntülemeden önce küçük miktarda kontrast maddenin uygulanması bu sızıntılı lezyonların presatürasyonuna bu da sızıntı artefaktının (leakage) etkisinin azalmasına neden olur (175). Sızıntı etkisini azaltmak için kullanılan diğer yöntemler TR süresini arttırmak ya da T1 etkileri önemsiz olan dysprosium gibi gadolinyum içermeyen kontrast ajanlar kullanmaktır (175). Ayrıca spin işaretlemeli teknik suseptibilite etkisinden faydalanılan yöntemlerle karşılaştırıldığında, kan-beyin bariyerinin bozulduğu bölgelerde CBF'yi daha doğru olarak hesaplayabilir (176, 177).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Bu çalışma Haziran 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında İnönü üniversitesi Radyoloji Anabilim dalı'nda gerçekleştirilmiş olup, 14 Nöro-psikiyatrik tutulumu olan SLE'lı hastalar (12K, 2E, 36.7±11.8 yıl), 10 Nöro-psikiyatrik tutulumu olmayan SLE'lı hastalar (9K, 1E, 38.4±10.8yıl) ve 15 sağlıklı kontrol (10K, 5E, 35.1±9, 8yıl) grubu üzerinde yapılmıştır.

Çalışma T.C İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 09.06.2009 tarih ve 2009/33 no'lu karar ile onaylandı (Ek 1).

3.2. Tarayıcı

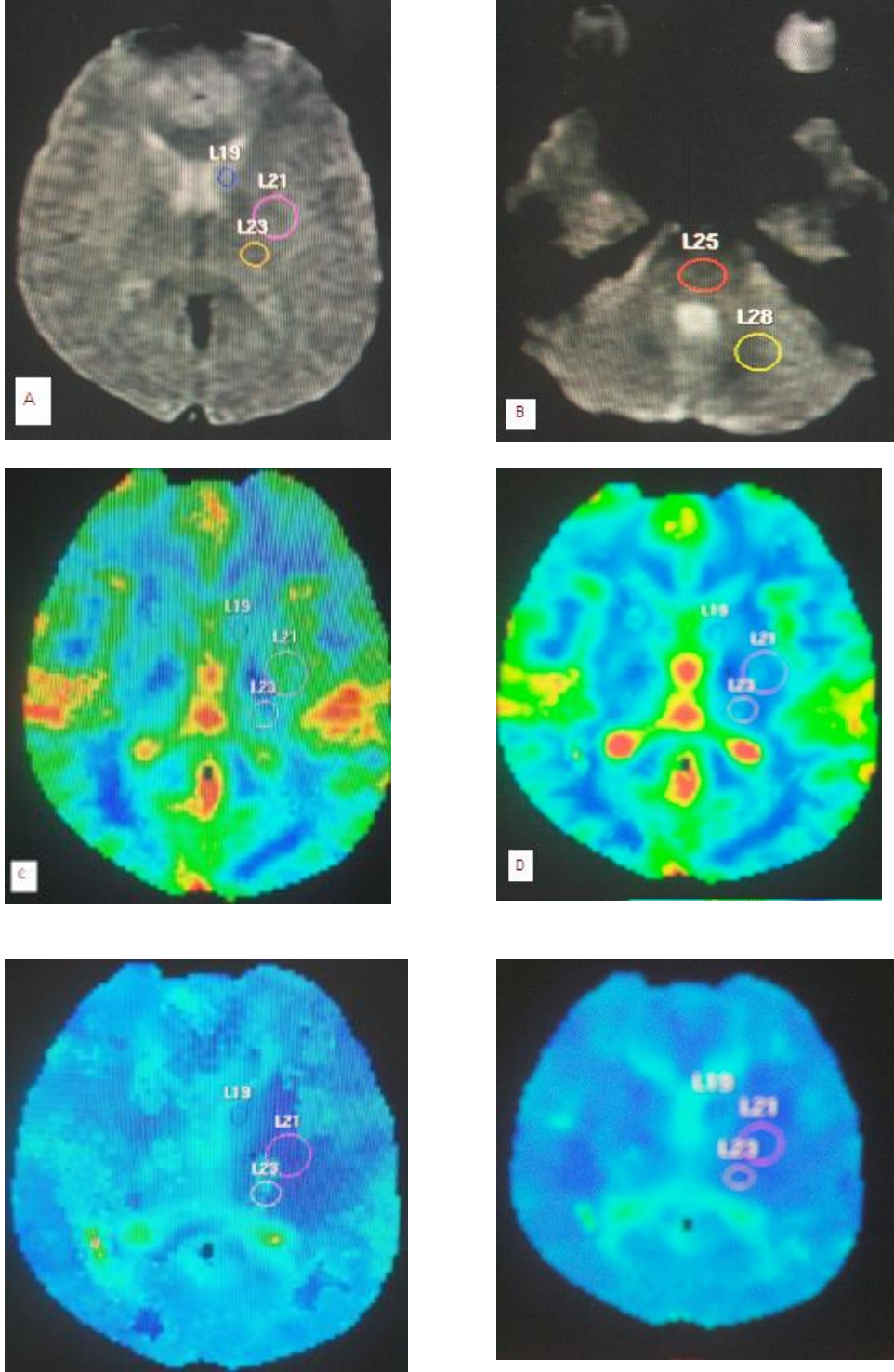
Yukardaki belirtilen tüm olgular ana manyetik alan 1.5 Tesla, gradyent gücü ise 32m Tesla/m olan Süper iletken manyetik rezonans görüntüleme cihazı (Gyoscan İntere master Philips, best, Holanda) ile incelendi.

3.3. Görüntüleme

MRG cihazı 1.5T whole-body imager (Gyoscan Intera Master, Philips) ile standart kafa koili kullanılarak çekimler yapıldı. Tüm olgulara TSE (turbo spin eko) sekansı ile aksiyel T2 ağırlıklı, FLAIR ve T1 ağırlıklı konvansiyonel inceleme ve gradient eko (FFE) sekansı (TE:30, TR:500) ile dinamik perfüzyon inceleme yapıldı. 16 slice ve 50 dinamik kesit ve kesit kalınlığı 7 mm şeklinde idi. Enjektör pompası kullanılarak IV 18 G kateter ile 0, 2 mmol/kg kontrast madde(gadolinium) verildi. 7 sn gecikme süresi ile kesitler elde edildi. Perfüzyon değerleri, software kullanılarak belirlendi. Literatürde bildirilen en sık etkilenen bölgeler göz önüne alınarak ortalama ROI (region of interest) genişliği belirleyerek ;

frontal BC (80-120 mm²), temporal lob BC (70-90 mm²), oksipital BC (70-100 mm²) Caudat nukleus (20-30) mm², lentiform nukleus (140-200 mm²), pons (100-130 mm²), serebellum (120-160 mm²), internal kapsül posterior bacağı (60-80 mm²)

lokalisasyonlarından beyin sol yarısından ölçüm yapılarak perfüzyon haritaları ve rCBV, MTT, rCBF, TTP değerleri elde edildi.



Şekil 3. Kontrol grubundan 30 yaş bayan, A, B) T2A görüntüde sol kaudat nukleus, lentiform nukleus, İK.posterior bacağı, pons ve serebelumdan alınan ROI değerlerini göstermektedir.C) Perfüzyon MRG de CBV haritası D)Perfüzyon MRG de CBF haritası E) Perfüzyon MRG de MTT haritası F) Perfüzyon MRG de TTP haritası

3.4. Kontrast Uygulaması

Gadopentetate dimeglumine (0.2 mmol/kg; Magnevist, Schering, Berlin, Almanya) 18-20 gauge kanül ile antekubital vene bolus şeklinde enjekte edildi. Enjeksiyon, MR-uyumlu enjektör (Spectris, Medrad, Pittsburgh, Pa) ile hızı 5mL/sn olacak şekilde gerçekleştirildi. Kontrast madde enjeksiyonunu takiben 15-ml salin solusyonu aynı hızda enjekte edildi. Görüntüleme süresince, dakikada bir 0.25 ml salin solusyonu enjekte edilerek kanülün açık kalması sağlandı.

3.5. Kesin Tanılar

Çalışmaya; 1997 ACR kriterlerine göre 4 ve daha fazla kritere sahip olan hastalar alındı. Olguların kesin tanıları İç hastalıkları (Nefroloji) kliniğinde fizik muayene, biyokimyasal tetkikler ve ve böbrek biyopsisi sonucu konuldu.

Bütün olgular konvansiyonel MRG bulguları ile beyin tutulum açısından ve Nöropsikiyatrik muayene ile değerlendirilerek, Nöro-psikiyatrik tutulumu olan SLE (N=14) ve Nöro-psikiyatrik tutulumu olmayan SLE (N= 10) gruplar olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubu olarak sağlıklı (N=15) insanlar seçildi.

3.6. İstatistiksel analiz

Lezyon volümlerinin dağılımlarının normal dağılımdan net bir şekilde sapmasından dolayı parametrik olmayan testler kullanıldı. 0.05'den küçük P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Araştıma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for WINDOWS version 13.0 istatistik yazılım programı ile yapılmıştır. Ölçülebilen değişkenler: ortalama +/- SD olarak verilmiş. Hipoperfüzyon volümleri arasındaki farkın anlamlılığı Kruskal –Wallis test ile yapılırken, gruplar arası hipoperfüzyon volümlerinin ikili olarak karşılaştırılması Mann-Whitney U testleri kullanılarak elde edildi. Aynı testler, rCBV, rCBF, MTT ve TTP haritalarından ölçülen hipoperfüzyon volümleri arasındaki farkın anlamlılığını test etmek amacıyla kullanıldı.

4. BULGULAR

Olgular 1997 ACR kriterlerine göre 4 ve daha fazla kritere sahip olan hastalar SLE olarak kabul edildi. Olguların tanıları Nöroloji ve Psikiyatri kliniğinde yapılan muayene sonucu NP tutulumu olan ve NP tutulumu olmayan SLE olarak gruplandırıldı. 24 olgunun NP tutulumu olan olgular 14 (%58.3) ve NP tutulumu olmayan olgu sayısı 10 (%41.7) dir. 14 Nöro-psikiyatrik tutulumu olan SLE hastalar (12K, 2E, 36.7 ± 11.8 yıl), 10 Nöro-psikiyatrik tutulumu olmayan SLE (9K, 1E, 38.4 ± 10.8 yıl) ve 15 sağlıklı kontrol (10K, 5E, 35.1 ± 9.8 yıl) grubu üzerinde yapıldı. NP tutulumu olan hastalarda SLE hastalığının süresi 7.81 ± 6.4 yıl, NP tutulumu olmayan hastalarda SLE hastalığının süresi 8.56 ± 5.56 yıl olarak saptandı.

Tablo 4. NPSLE (+) Olan Hastaların Perfüzyon MRG Parametre Değerleri

Sıra no	İsim		FBC (80-120)	TBC (70-90)	PBC (150-180)	OBC (70-100)	KN (20-30)	LN (140-200)	PONS (100-130)	SRB (120-160)	İK (60-80)
1	K.T	rCBV	0,6	2,1	1,8	2,1	2,1	1,6	2,8	3,1	1,3
		MTT	3,6	10,8	14,4	12	7,4	5,3	14,6	11,9	8
		rCBF	0,17	0,19	0,12	0,17	0,29	0,31	0,19	0,26	0,16
		TTP	41,3	37,9	38,5	36,4	34,8	35,6	35,8	34,8	33,7
		region area	107	85	165	80	28	200	108	141	76
2	V.E	rCBV	2,5	0,61	2,3	2,3	2,7	1,1	0,85	0,76	1,5
		MTT	16,9	4,1	1,7	8,3	16,4	6	6,8	7,4	5,9
		rCBF	0,15	0,15	18,5	0,28	0,17	0,18	0,12	0,1	0,26
		TTP	35,2	39,4	0,09	40	34,1	33,3	41,1	39,6	32,9
		region area	120	99,3	45,4	110	36	226	120	160	66,8
3	F.A	rCBV	2,1	0,68	0,36	0,98	2,9	1,6	2,6	2,3	2,2
		MTT	16,8	4,2	4,1	11,6	15,8	11,6	17,8	18,1	16,7
		rCBF	0,12	0,16	0,088	0,084	0,18	0,14	0,15	0,13	0,13
		TTP	46,7	51,9	50,7	45,7	46,3	44,8	47,7	48,2	42,9
		region area	103	90	141	89	21	191	130	119	63
4	E.K	rCBV	2,2	1,7	3,7	8	1	3,9	0,99	3,8	0,55
		MTT	16	10,7	16,1	31	5	22,8	7,3	17,6	3,8
		rCBF	0,14	0,16	0,23	0,26	0,21	0,17	0,14	0,56	0,15
		TTP	48,5	45	34,7	48,4	42,2	37,2	36,4	39,3	56,3
		region area	108	84	107	48	31	239	76	73	36
5	Y.B	rCBV	2,2	3,6	2,5	3	3,3	3,6	2	2,4	2,5
		MTT	12,7	7,9	8,5	9,2	7,3	15,6	6,7	6,8	10,6
		rCBF	0,17	0,46	0,29	0,33	0,45	0,23	0,3	0,36	0,24
		TTP	29,8	26,8	28,6	29,1	28	31,1	28,3	29,6	28,6
		region area	108,8	79,1	171,5	178,1	23,6	197,1	102,9	133,5	76,1
6	L.S	rCBV	1,3	2,1	2,1	1,9	1,1	1,7	1,2	2,8	2,6
		MTT	8,2	3,2	4	4	4,6	4,5	6	4,9	2,2
		rCBF	0,16	0,67	0,52	0,47	0,24	0,38	0,2	0,57	1,2
		TTP	29,4	27,1	27,4	27,3	28,8	27,3	28	27,7	26,3
		region area	111,9	80,6	176,6	96,8	30	196	130	134,7	76,3
7	H.A	rCBV	1	1,1	0,63	3,7	2,9	0,77	0,71	3,8	0,8
		MTT	8,5	7,7	5,2	18,5	29,6	7,9	9,1	13,7	7,8
		rCBF	0,12	0,14	0,12	0,2	0,097	0,097	0,078	0,28	0,1
		TTP	46,8	55,5	47,5	48,3	50	44	44,9	100	44,7
		region area	113	134	203	91	67,8	239,5	124	145	62,9

8	Z.B	rCBV	1,2	17,1	0,45	2,5	3,1	4,8	3,8	2,2	2,3
		MTT	27,3	38	6,6	16,3	35,5	38,6	39,6	18,6	20,6
		rCBF	0,044	0,45	0,068	0,16	0,087	0,12	0,097	0,12	0,11
		TTP	65,2	66,7	67,5	54	65,3	57,6	65,5	64	56,9
		region area	100	90	157	76	25,9	218	129,5	135,4	64
9	M.E	rCBV	2,1	6,2	3,3	2	3,6	1,4	3,9	2,7	2,9
		MTT	14	34	13,3	10,8	12,1	8,2	13,7	14,9	16
		rCBF	0,15	0,18	0,24	0,19	0,29	0,17	0,29	0,18	0,18
		TTP	44,2	45,3	43	43,2	43,9	39,4	44,2	46,7	44,2
		region area	114	72,1	171,5	75,4	25,9	197,8	124,4	133,5	67,1
10	Z.K	rCBV	1,8	6,1	4,5	5	8,7	3	6,9	2,7	3,5
		MTT	4,3	14,8	13,8	10,9	28,1	10,5	26,4	8,7	11,9
		rCBF	0,43	0,41	0,32	0,45	0,31	0,28	0,26	0,31	0,29
		TTP	37,5	43,9	44	44,3	41	43,6	43,3	44,2	43,8
		region area	96,8	84,8	164,9	97,5	25,4	225,4	130	153,1	64,5
11	G.E	rCBV	0,9	0,74	0,73	0,88	1	1,4	0,75	1,1	0,98
		MTT	7,3	5,8	6,9	8	19,3	12,7	7,9	16,9	10,1
		rCBF	0,12	0,13	0,11	0,11	0,053	0,11	0,095	0,065	0,098
		TTP	16,8	22,7	15,6	51,7	24,5	16,4	20,6	109,2	17,9
		region area	91,5	74	180	80	27,5	211,2	121,5	154,3	64,3
12	N.Ç	rCBV	1,6	5,7	2,3	2,1	2,4	2,3	5,5	2,4	3,3
		MTT	6,6	8,8	14,4	10,7	7,4	9	23,6	6,4	9,8
		rCBF	0,27	0,64	0,16	0,2	0,33	0,26	0,23	0,38	0,35
		TTP	18,4	26,4	27,4	27,6	24,2	25,6	25,4	25,5	26
		region area	80,6	76,1	183,7	89,5	25,9	230,8	108,1	122,5	80,6
13	C.K	rCBV	0,89	0,73	1,7	1,3	1,4	0,74	0,96	0,68	1,2
		MTT	6,8	10,5	15,9	9,1	9,5	6,2	6,1	4,5	10,3
		rCBF	0,13	0,07	0,11	0,15	0,14	0,12	0,16	0,15	0,11
		TTP	29,9	26,5	26,8	29,8	23,4	27,8	27,9	28	29
		region area	113,8	80,6	165,3	80,6	24,7	208	124,4	146	67
14	Z.Z.T	rCBV	3,6	2,1	1,8	5,9	4,1	1,9	3,6	3,4	1,2
		MTT	22	3,9	6,4	10,7	4,3	7,4	9,6	8,3	6,2
		rCBF	0,16	0,54	0,29	0,55	0,96	0,26	0,38	0,41	0,2
		TTP	38,6	37,1	35,5	43,9	37,2	34,4	37,3	44,3	34,6
		region area	98,5	88,1	170,8	89	25,9	169,6	101,7	135,7	67,8

NPSLE (+) :Nöröpsikiyatrik tutulumu olan SLE, **FBC**: Frontal beyaz cevher, **TBC**: temporal beyaz cevher, **PBC**: paryetal beyaz cevher, **OBC**: oksipital beyaz cevher, **KN**: Kaudat nukleus , **LN** : lentiform nukleus, **İK**: internal kapsül posterior bacağı, **SRB**:serebellar beyaz cevher, **rCBV** : rölatif Beyinsel Kan Hacmi, **rCBF** : rölatif Beyinsel Kan Akışı, **MTT** : Ortalama Geçiş Zamanı, **TTP** : Zirveye ulaşma zamanı

Tablo 5. NPSLE (-) Olan Hastaların Perfüzyon MRG Parametre Değerleri

Sıra no	İsim		FBC (80-120)	TBC (70-90)	PBC (150-180)	OBC (70-100)	KN (20-30)	LN (140-200)	PONS (100-130)	SRB (120-160)	İK (60-80)
1	R.B	rCBV	2,7	1,8	1,7	1,5	0,76	4	2,3	3,8	3,9
		MTT	33,1	9,2	13,8	11,6	7,9	37,2	14,5	24,8	32,2
		rCBF	0,081	0,2	0,12	0,13	0,097	0,11	0,16	0,15	0,12
		TTP	50,3	36,6	47,9	38	33,7	51,8	36,3	41,4	52
		region area	95,2	70	166,4	80,5	22,5	224,3	122,7	144,8	62,3
2	G.Y	rCBV	0,62	2,4	1,6	1,3	1,9	1,7	2	1,3	3
		MTT	5,6	22,9	12,1	6,7	13,1	11,2	15	6,8	18,6
		rCBF	0,11	0,1	0,13	0,2	0,15	0,15	0,13	0,19	0,16
		TTP	48,3	48,2	46,2	47,5	44,6	45,6	45,4	48,7	46,7
		region area	103,9	75,4	160,6	89	25,4	186,5	94	153	60
3	A.A	rCBV	0,55	1,2	0,79	2,5	0,84	7,1	2,9	2,1	4,8
		MTT	9,6	7	8,2	12,3	6,2	13,2	17,1	22,9	13
		rCBF	0,057	0,16	0,097	0,2	0,13	0,54	0,17	0,092	0,37
		TTP	80,3	11,8	36,9	40,8	41,8	42,4	42,5	68,1	41
		region area	92,1	84,7	175,2	96,8	31,1	239,5	124,4	130	70,7
4	A.K	rCBV	4,6	5,3	3,2	4,1	2,7	1,6	2,7	2,5	2,9
		MTT	15,4	15,6	26,8	17,5	16,7	15,1	13,6	14,5	13,9
		rCBF	0,3	0,34	0,12	0,23	0,16	0,11	0,2	0,17	0,21
		TTP	44,7	41,9	44,7	41,1	40,7	43,6	40,3	40	42
		region area	134,4	85	159,2	81,8	25	209,8	111	140,8	62,3
5	K.Ç	rCBV	0,61	1,5	1,3	1,4	1,4	0,82	3,6	4,6	1,2
		MTT	6,1	10,8	12,2	12,1	8,1	7,1	32	38,2	8,1
		rCBF	0,099	0,13	0,1	0,12	0,17	0,11	0,11	0,12	0,15
		TTP	32,1	31,1	30,9	34	30,5	30,6	36,9	40,2	25,8
		region area	98,5	88,1	169,3	94	25,9	197,1	119,2	148,4	73,4
6	Ö.Ö	rCBV	1,6	1,9	2,4	3,1	1,9	1,1	2,6	4	2,2
		MTT	7,3	4	12,4	7,6	6,2	4,2	5,6	22,6	9,3
		rCBF	0,22	0,48	0,2	0,4	0,3	0,27	0,47	0,18	0,24
		TTP	39	36,9	38,7	37,1	37,3	37,5	37,3	36,5	35,2
		region area	102,6	91,6	160	100	30	200	120	141	76,9
7	N.G	rCBV	0,58	1,5	0,75	1,8	0,47	0,47	0,91	0,91	0,9
		MTT	7,6	14,1	10,9	10,5	8,9	7,3	10,1	5,8	9,2
		rCBF	0,076	0,11	0,069	0,17	0,053	0,064	0,09	0,16	0,098
		TTP	30,4	32	32	29,8	31,2	30,2	29,9	28,5	30,4
		region area	120	76	177,4	94,2	23,3	204,9	125,3	152,6	78,6

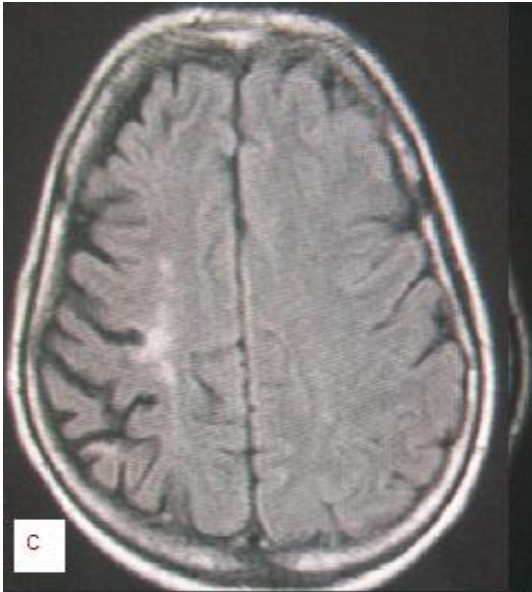
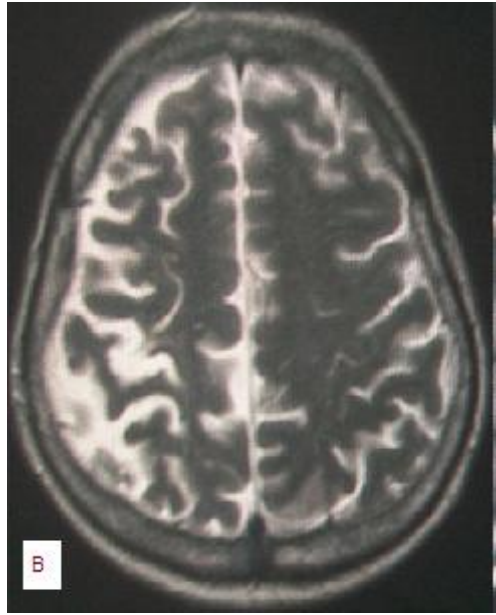
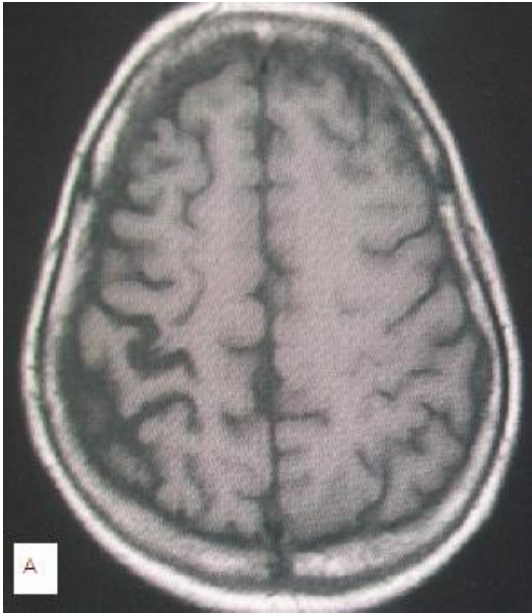
8	P.K	rCBV	2,5	5,4	1,7	3,3	2	2,4	2,3	2,4	1,2
		MTT	1,1	14,9	10	7,9	8,2	9,7	8,6	5,9	5,6
		rCBF	0,23	0,37	0,17	0,42	0,25	0,24	0,26	0,4	0,22
		TTP	43,6	43,9	43,5	98,9	42,6	41,2	41	42,8	41
		region area	103,6	84	191	98,9	25,9	226	130	153	75,4
9	S.Y	rCBV	2,4	2,5	0,33	2,2	3,3	0,53	3,4	2,9	1,7
		MTT	22,3	13,9	3,5	19,1	15,4	7,9	27,9	21,1	17,8
		rCBF	0,11	0,18	0,095	0,11	0,22	0,067	0,12	0,14	0,086
		TTP	42,9	46,1	56,1	44,1	39,7	47,8	45,9	46,3	43,6
		region area	108,3	84,8	153,3	108	25,9	177,6	108	147	80,6
10	H.P	rCBV	1,5	6	3,3	6,5	2,3	3,9	2	4	5
		MTT	5,4	15,3	5,9	12,9	8,7	9,5	9	9,9	8,3
		rCBF	0,28	0,39	0,56	0,5	0,27	0,41	0,22	0,41	0,6
		TTP	38,4	37,3	35,7	37,7	33,4	35,4	36,1	36,7	36,2
		region area	89,5	89,5	159	76,1	24,5	180,9	100	130	75,4

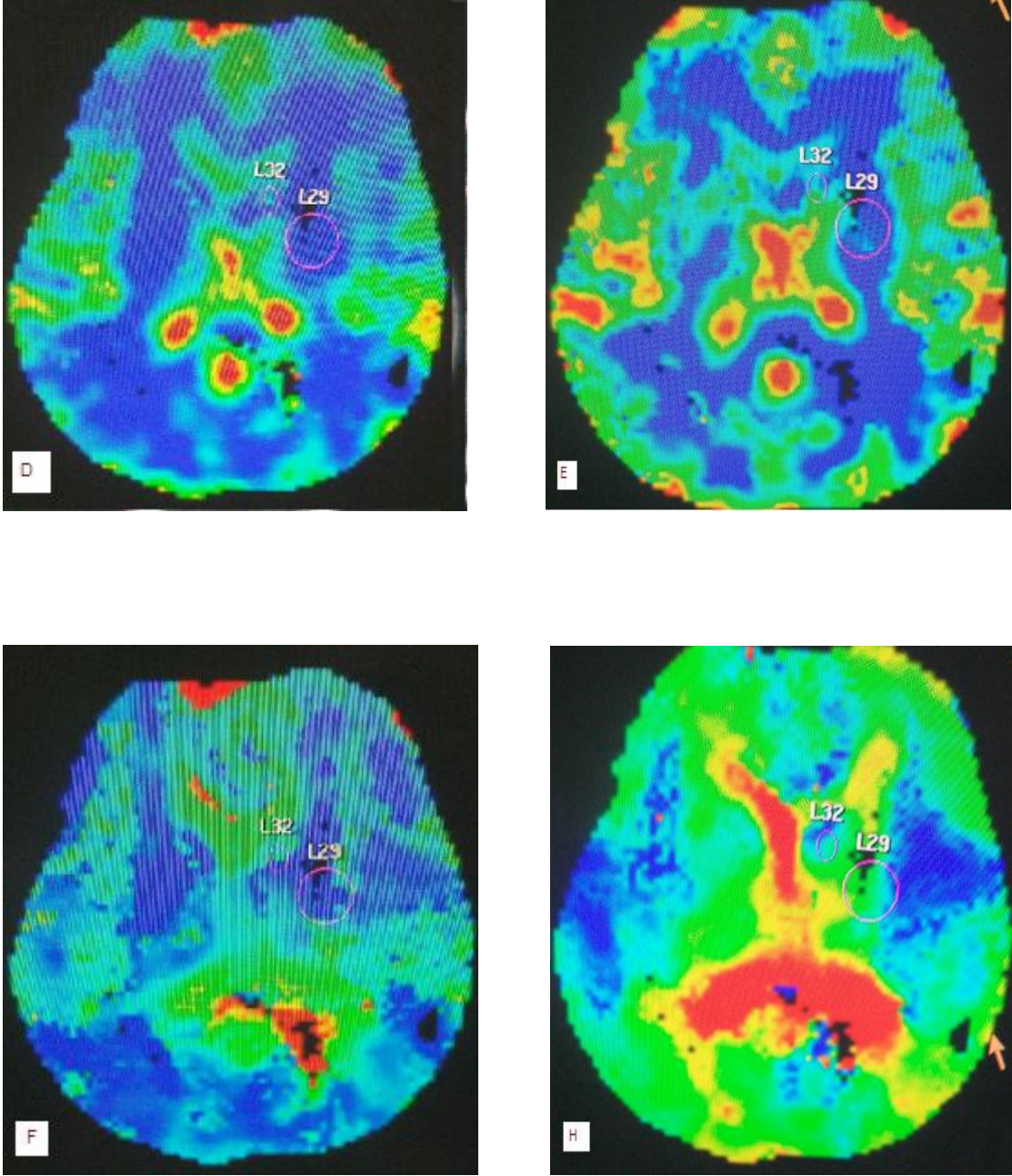
NPSLE (-) (Nöröpsikiyatrik tutulumu olmayan SLE).

Tablo 6. NPSLE (+) Olan Hastaların Klinik Verileri ve MR Sonuçları

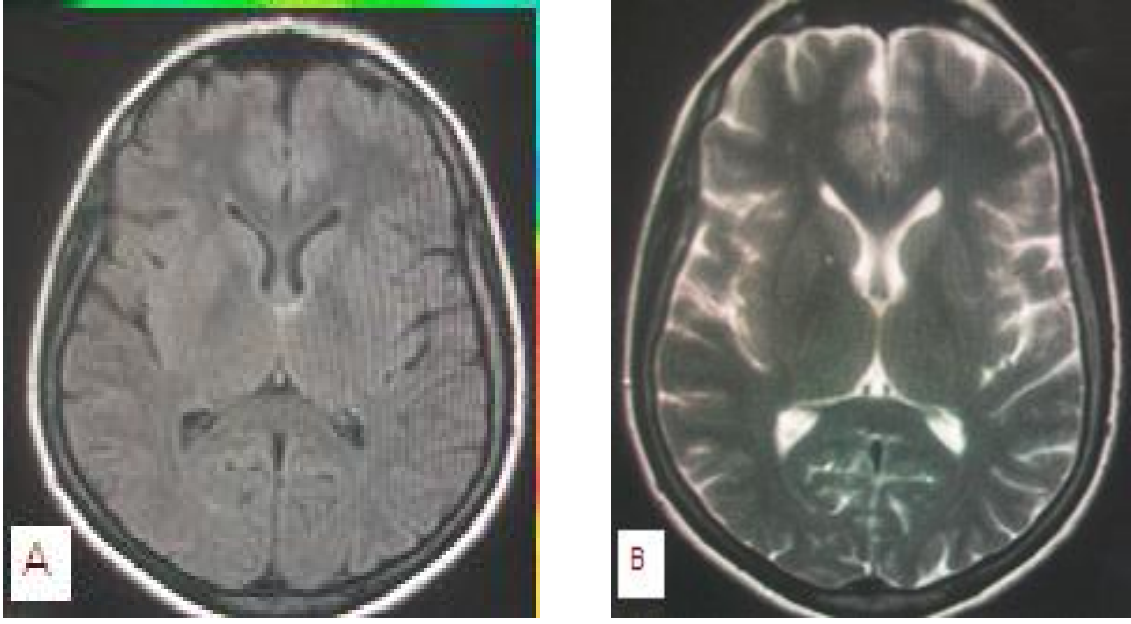
Hast no	Adısoyad	cinsiyet	Yaş	Hastalık süresi (ay)	Semptom	MRG bulguları
1	K.T	K	31	144	Baş ağrısı, anksiyete, depresyon kognitif bozukluk, mononöropati, nöbet	Sağ İK ant. bacakta, Sol temporal ve sağ frontal BC sinyal artışları
2	V.E	K	19	1	Baş ağrısı, anksiyete, depresyon	N
3	F.A	K	27	12	Baş ağrısı, depresyon , anksiyete,	N
4	E.K	K	34	1	Baş ağrısı, anksiyete, depresyon	N
5	Y.B	E	52	120	Baş ağrısı, depresyon.anksiyete kognitif bozukluk	Bil frontalve temporal SKBC de sinyal artışlar
6	L.S	K	48	84	Baş ağrısı, anksiyete, depresyon	N
7	H.A	K	29	168	Baş ağrısı, anksiyete, kognitif bozukluk	Bil.temporal BC de sinyal artışı
8	Z.B	E	35	132	Depresyon , ataksi , nöbet, mononöropati	Sağ paryetal kronik infarkt
9	M.E	K	34	48	Baş ağrısı.anksiyete	N
10	Z.K	K	35	240	Baş ağrısı, depresyon, nöbet	Sağ paryetal BC de sinyal artışı
11	G.E	K	29	120	Baş ağrısı, anksiyete, depresyon	Sol frontal BC sinyal artışı
12	N.Ç	K	23	84	Baş ağrısı	N
13	C.K	K	55	24	Baş ağrısı	N
14	Z.Z.T	K	45	180	Anksiyete	N

E:Erkek, K:Kadın, **SKBC**: Subkortikal beyaz cevher,**N**:normal,**BC**:beyaz cevher





Şekil 4. NPSLE (+) olan 35 yaş erkek hastanın beyin MRG de sağ paryetalde (8 nolu olgu), A) T1A hipointens, B) T2A hiperintens enfarkt alanı, C) FLAIR hiperintens enfarkt alanı, D) Perfüzyon MRG de CBV haritası, E) Perfüzyon MRG de CBF haritası, F) Perfüzyon MRG de MTT haritası H) Perfüzyon MRG de TTP haritası.

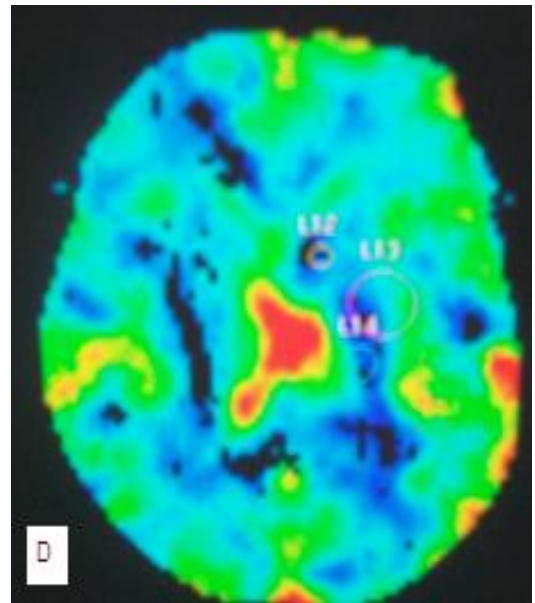
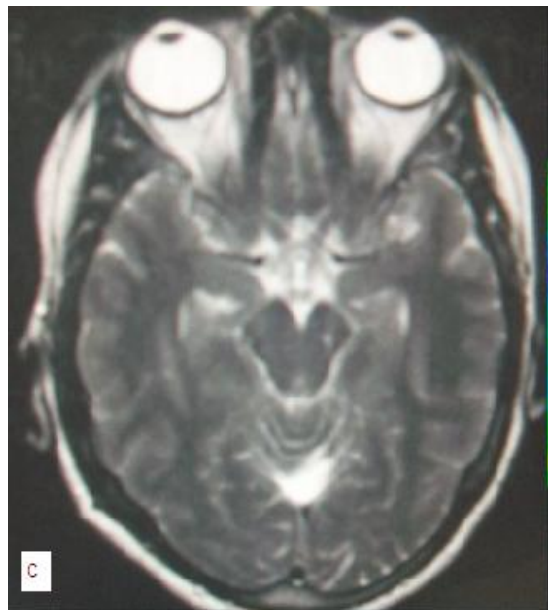


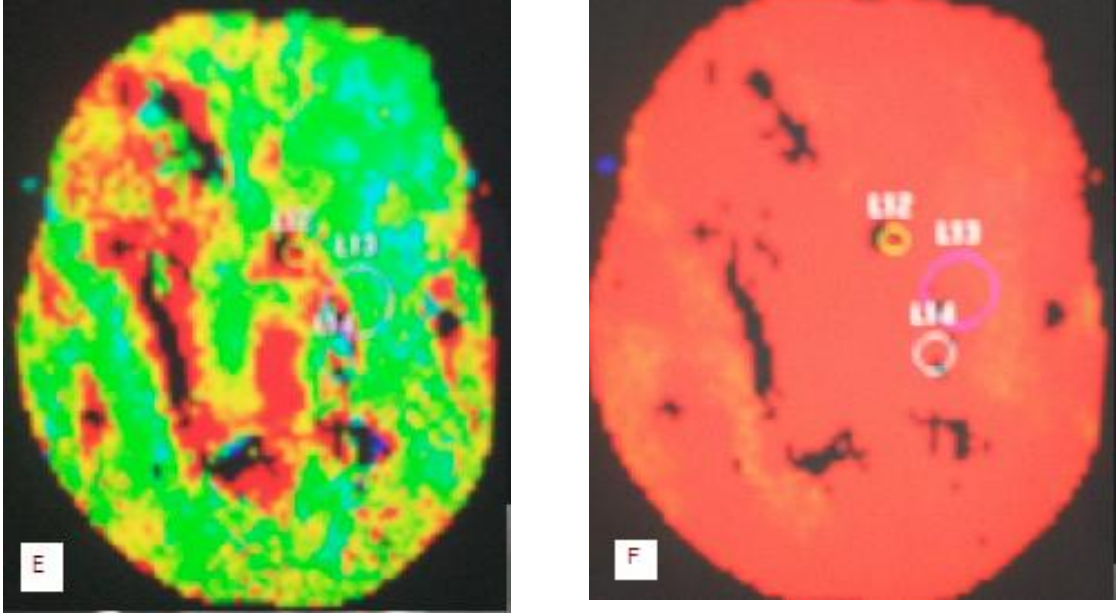
Şekil 5. NPSLE (+)olan bayan hastanın (1 nolu olgu), A, B) FLAIR ve T2A görüntülerde sağ İK anterior bacağı ve sağ frontal periventriküler beyaz cevherde milimetrik boyutta sinyal artışları izlendi.

Tablo 7. NPSLE (-) Olan Hastaların Klinik Verileri ve MR Sonuçları

Hast no	Adısoyad	Cinsiyet	Yaş	Hastalık süresi(ay)	Semptom	MRG bulguları
1	R.B	K	41	228	-	N
2	G.Y	K	32	48	-	N
3	A.A	K	44	96	-	N
4	A.K	K	35	96		Mezensefalon sol kesimde iskemik odak ,sol lentiform nükleustan periventriküler BC' e uzanan kr . infarkt
5	K.Ç	K	19	48	-	N
6	Ö.Ö	K	25	60	-	N
7	N.G		44	240	-	Sağ frontal BC sinyal artışı
8	P.K	K	56	84	-	N
9	S.Y	K	46	180	-	N
10	H.P	K	42	36	-	Temporal BC sinyal artışı

NPSLE (-) : Nöro-psikiyatrik tutulumu olmayan SLE





Şekil 6. 35 yaşında bayan hasta (4 nolu olgu), A, B, C)T2A ve FLAIR beyin MRG'de Mezansefalon sol kesimde iskemik odak, sol lentiform nükleustan periventriküler beyaz cevhere uzanan kronik infarkt, D) perfüzyon MRG de CBV haritası, E) perfüzyon MRG de CBF haritası, F) perfüzyon MRG de MTT haritası,

Tablo 8. NPSLE(+) Olan Hastaların Nöropsikiyatrik Belirtileri

NP belirti	Hasta sayısı (%) n=14
Baş ağrısı	12(85,7)
Anksiyete bozukluğu	10(71.4)
Depresyon	9 (64.3)
Kognitif bozukluğu	3 (21.4)
Nöbet	3 (21.4)
Mononöropati	2 (14.3)
Ataksi	1 (7.1)

Bu çalışmada ACR'nin 19 nöropsikiyatrik sendromundan 7'i belirlendi (tablo 6, 7, 8). 3 hasta (%21.4) tek bir nöropsikiyatrik belirti gösterirken 11 hasta (%78.6) 2 ile 5 arasında belirti gösterdi. En sık görülen belirti baş ağrısı idi ve bunu anksiyete bozukluğu, depresyon, ve kognitif bozukluğu izledi (Tablo8).

Tablo 9. Çalışmadaki Hastaların Karakteristiği

	NPSLE(+) n=14	NPSLE(-) n= 10	Sağlıklı kontrol n=15
Yaş(yıl)	36.7±11.8	38.4±10.8	35.1±9.8
Cinsiyet,K/E	12/2	9/1	10/5
SLE hst süresi(ay)	93.9±76.	102.8 ±66.8	-
HT süresi(yıl)	4.85±3.9	3.6 ± 0.81	-
Antinükler antikor	8	7	-
Antidsna antikor	5	5	-
Renal bozukluklar	7	6	-

HT:Hipertansiyon ,

NPSLE tutulumu olan hastaların % 57, 14 (8/14) antinükleer antikor (ANA) pozitif ve % 35, 71 'unda (5/14) anti-dsDNA antikorları yüksek iken sadece NPSLE tutulumu olmayan hastaların % 70 'inde (7/10) ANA pozitif ve %50'unda (5/10) anti-dsDNA antikorları yüksekti. Ancak tüm hastaların %62.5'inde (15/24) antinükleer antikor (ANA) pozitif iken, %41.6'unda (10/24) anti-dsDNA antikorları yüksekti (Tablo 9). Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 13 hastada renal fonksiyon bozuklukları tespit edildi. Ayrıca 2 hasta hemodiyaliz, 2 hasta da da periton diyalize giriyordu. Lupuslu hastaların çoğu daha önce steroid tedavisi almıştır. 5 hasta Anti-Hipertansif kullanıyordu.

Tablo 10. Hastaların Konvansiyonel MRG Bulguları

	Normal	Anormal
Sağlıklı kontrol	15	-
NPSLE(-)	7	3
NPSLE(+)	8	6

Tablo 10. görüldüğü gibi konvansiyonel beyin MRG de 24 hastanın 9'unda (%37.5) anormal MRG özellikleri mevcuttu. NPSLE(+) olan grupta %42.9 oranında anormal MRG bulguları izlenirken NPSLE(-) olan grupta %30 oranında anormal MRG bulguları görüldü. En sık anormallik beyaz cevher lezyonlarıydı ve bunu infarktlar izledi. 4 hastada birden fazla MRG lezyonu mevcuttu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, birden fazla lezyonu olan hastalar, tek lezyonu olan hastalara göre daha komplike belirtilere sahip olma eğilimindeydiler. Olgularda SSS belirtilerinin olmasına rağmen beyaz cevher lezyonları görülmedi. NPSLE(+) olan grupta MR görüntülemesi normal olan hastaların %85.5 'sinde major semptom başağrısıydı. NPSLE(+) olan grubda 12 hastada (%85, 7), NPSLE(-) olan grubda 2 hastada (%20) baş ağrısı semptomu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak NPSLE(-) olan grubdaki iki hastanın antihipertansif kullandığı bilindiğinden baş ağrısı semptomu HT bağlı olarak kabul edildi (Tablo 6).

SLE hastalarda Tablo 4 ve 5. de görüldüğü gibi normal hastalara göre Frontal lob beyaz cevher de CBF değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.045$), Temporal lob beyaz cevherde ortalama CBF değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.024$), Oksipital lob beyaz cevherde ortalama MTT ve CBF değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.022$, $p=0.003$), Kaudat nükleus da MTT ve CBF değerleri arasında anlamlı fark mevcuttur ($p=0.045$, $p=0, 031$), Lentiform nükleusta MTT ve CBF değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0, 025$, $p=0, 005$), Ponsda MTT ve CBF değerleri arasında fark saptanmıştır ($p=0, 02$, $p=0, 004$), Serebeller beyaz cevherde ortalama MTT değerleri anlamlı fark bulunmuştur ($p=0, 048$), İnternal kapsül posterior bacağında MTT değerlerinde anlamlı fark ($p=0, 007$) istatistik olarak saptanmıştır.

SLE hastalarda Tablo 4 ve 5 de görüldüğü gibi normal hastalara göre ortalama, Frontal lob beyaz cevher de CBF azalma, Temporal lob beyaz cevherde CBF azalma, Oksipital lob beyaz cevherde MTT de uzama ve CBF azalma, Kaudat nükleus de MTT de uzama ve CBF azalma, Lentiform nükleusta MTT uzama ve CBF azalma, Ponsda MTT uzama ve CBF azalma, Serebeller beyaz cevherde MTT uzama, İnternal kapsüller posterior bacağında MTT uzama hipoperfüzyonu göstermektedir. Özellikle Paryetal lob beyaz cevher hipoperfüzyon alanları en az izlenmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo 11. Olguların Beynin Değişik Bölgelerdeki Ortalama CBF Völümlerinin Karşılaştırılması

	Frontal BC	Temporal BC	Pariyetal BC	Oksipital BC	Kaudat Nükleus	Lentiform nukleus	Pons	Serebellar BC	İK posterior bacağı
NPSLE(+) N=14	0.167±0.090	0.310±0.208	1.511±4.891	0.257±0.143	0.271±0.226	0.201±0.860	0.192±0.090	0.277±±0.164	0.256±0.282
NPSLE(-) N=10	0.157±0.912	0.246±0.136	1.850±5.326	0.248±0.140	2.656±7.851	0.200±0.160	0.193±0.110	0.201±0.111	0.225±0.156
Sağlıklı gr N=15	0.233±0.880	0.473±0.24	0.251±0.161	0.464±0.195	0.369±0.170	0.389±0.185	0.361±0.156	0.317±0.133	0.257±0.090

N: Olgu sayısı, BC: Beyaz cevher

Tablo 12. Olguların Beynin Değişik Bölgelerdeki Ortalama CBV Völümlerinin Karşılaştırılması

	Frontal BC	Temporal BC	Pariyetal BC	Oksipital BC	Kaudat Nükleus	Lentiform nukleus	Pons	Serebellar BC	İK posterior Bacağı
NPSLE(+) N=14	1.678±0.781	3.611±4.387	2.012±1.240	2.976±2.0368	2.879±1.950	2.130±1.240	2.611±1.940	2.438±±1.004	1.916±0.960
NPSLE(-) N=10	1.767±1.311	2.950±1.857	3.237±4.940	2.770±1.600	1.760±0.900	2.362±2.092	2.471±0.770	2.851±1.232	2.660±1.515
Sağlıklı gr N=15	1.992±0.662	3.953±2.135	1.967±0.600	3.580±1.076	2.390±0.812	2.00±0.682	2.770±1.209	2.420±0.878	1.702±0.614

Tablo 13. Olguların Beynin Değişik Bölgelerdeki Ortalama MTT Völümlerinin Karşılaştırılması

	Frontal BC	Temporal BC	Pariyetal BC	Oksipital BC	Kaudat Nükleus	Lentiform nukleus	Pons	Serebellar BC	İK posterior Bacağı
NPSLE(+) N=14	12.214±6.993	11.743±10.822	9.379±5.037	12.221±6.429	14.450±10.220	11.879±9.081	13.942±9.896	11.336±±5.204	9.992±5.089
NPSLE(-) N=10	11.350±9.683	12.770±5.286	11.580±6.235	11.820±4.054	9.940±3.751	12.240±9.081	15.340±8.500	17.250±10.551	13.600±7.811
Sağlıklı gr N=15	8.347±3.088	8.660±2.338	11.300±8.990	8.400±2.812	6.887±1.469	6.293±9.318	8.086±2.867	7.97 3±2.495	6.780±1.591

Tablo 14. Olguların Beynin Değişik Bölgelerdeki Ortalama TTP Völümlerin Karşılaştırılması

	Frontal BC	Temporal BC	Pariyetal BC	Oksipital BC	Kaudat Nükleus	Lentiform nukleus	Pons	Serebellar BC	İK posterior Bacağı
NPSLE(+) N=14	37.735±12.711	39.442±12.947	34.806±16.254	40.692±31.007	37.407±11.803	35.579±10.173	37.600±11.560	48.650±25.880	36.986±11.532
NPSLE(-) N=10	45.000±13.947	106.580±219.990	167.140±11.350	44.900±19.612	37.550±5.054	40.610±7.146	39.160±4.854	42.920±10i461	39.390±7.712
Sağlıklı gr N=15	40.506±3.230	39.493±4.149	161.753±22.654	39.673±3.205	39.153±2.968	38.540±3.556	40.206±2.876	40.280±3.260	40.033±4.251

Çalışmamızda NPSLE (+) ile NPSLE (-) gruplar karşılaştırıldığında frontal lob beyaz cevherde tüm parametreler arasında fark saptanmamıştır (Tablo 11, 12, 13, 14). NPSLE (+) ile Normal gruplar karşılaştırıldığında frontal lob beyaz cevherde CBF değerleri anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.036) (Tablo 11). Frontal lob beyaz cevher için NPSLE(+) olan grupta ortalama CBF 0.167±0.090 iken, Normal grupta ortalama CBF değeri 0.233±0.880 olarak bulunmuştur (Tablo 13). NPSLE (-) ile Normal gruplar karşılaştırıldığında frontal lob beyaz cevherde CBF değerleri anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.045). Frontal lob beyaz cevher için NPSLE (-) olan grupta ortalama CBF 0.157±0.912 iken Normal grupta ortalama CBF değeri 0.233±0.880 olarak bulunmuştur (Tablo 13).

Gruplardan NPSLE (+) ile NPSLE (-) gruplar karşılaştırıldığında temporal lob beyaz cevherde tüm parametreler arasında fark saptanmamıştır (Tablo 11, 12, 13, 14). NPSLE(+) ile Normal gruplar karşılaştırıldığında temporal lob beyaz cevherde CBF değerleri anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.038) (Tablo 11). Temporal lob beyaz cevher için NPSLE (+) olan grupta ortalama 0.310±0.208, normal grupta ortalama 0.473±0.24 olarak bulunmuştur (Tablo 11). NPSLE (-) ile Normal gruplar arasında temporal lob beyaz cevherde CBF değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.014) (tablo 11). Temporal lob beyaz cevher için NPSLE (-) olan grupta ortalama CBF 0.246±0.136 iken normal grupta ortalama CBF 0.473±0.24 olarak bulunmuştur (Tablo 11).

Çalışmada NPSLE (+) ile NPSLE(-) gruplar karşılaştırıldığında pariyetal lob beyaz cevherde tüm parametreler karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 11, 12, 13, 14). NPSLE (+) ile Normal gruplar arasında pariyetal lob beyaz cevherde tüm parametreler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. NPSLE (-) ile Normal gruplar

karşılaştırıldığında paryetal lob beyaz cevherde tüm parametreler karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 11, 12, 13, 14).

Gruplardan NPSLE (+) ile NPSLE (-) gruplar karşılaştırıldığında oksipital lob beyaz cevherde tüm parametreler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 11, 12, 13, 14). NPSLE(+) ile Normal gruplar arasında oksipital lob beyaz cevherde CBF ve MTT değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.019$, $p=0.003$). Oksipital lob beyaz cevher için NPSLE (+) olan grupta ortalama CBF 0.257 ± 0.143 , ortalama MTT 12.221 ± 6.429 iken Normal grupta ortalama CBF 0.464 ± 0.195 , ortalama MTT 8.400 ± 2.812 olarak bulunmuştur (Tablo 11, 13). NPSLE (-) ile Normal gruplar karşılaştırıldığında oksipital lob beyaz cevherde CBF ve MTT değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.021$, $p=0.006$). Oksipital lob beyaz cevher için NPSLE (-) olan grupta ortalama CBF 0.248 ± 0.140 , ortalama MTT 11.820 ± 4.054 iken Normal grupta ortalama CBF 0.464 ± 0.195 , ortalama MTT 8.400 ± 2.812 olarak bulunmuştur (Tablo 11, 13).

Çalışmamızda NPSLE (+) ile NPSLE (-) gruplar karşılaştırıldığında kaudat nükleus tüm parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11, 12, 13, 14). NPSLE (+) ile Normal gruplar arasında kaudat nükleus da CBF ve MTT değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.045$, $p=0.036$). Kaudat nükleus için NPSLE (+) olan grupta ortalama CBF 0.271 ± 0.226 , ortalama MTT 14.450 ± 10.220 iken Normal grupta ortalama CBF 0.369 ± 0.170 , ortalama MTT 6.887 ± 1.469 iken olarak bulunmuştur (Tablo 11 13). NPSLE (-) ile Normal gruplar arasında kaudat nükleus da CBF ve MTT değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.026$, $p=0.023$). Kaudat nükleus için NPSLE (-) olan grupta ortalama CBF 2.656 ± 7.851 ortalama MTT 9.940 ± 3.751 iken Normal grupta ortalama CBF 0.369 ± 0.170 , ortalama MTT 6.887 ± 1.469 iken olarak bulunmuştur (Tablo 11, 13).

Gruplardan NPSLE(+) ile NPSLE(-) gruplar karşılaştırıldığında lentiform nükleus tüm parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11, 12, 13, 14). NPSLE(+) ile Normal gruplar arasında lentiform nükleus da CBF ve MTT değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.031$, $p=0.003$). Lentiform nükleus için NPSLE(+) olan grupta ortalama CBF 0.201 ± 0.860 ortalama MTT 11.879 ± 9.081 iken Normal grupta ortalama CBF 0.389 ± 0.185 , ortalama MTT 6.293 ± 9.318 olarak bulunmuştur (Tablo 11, 13). NPSLE(-) ile Normal gruplar arasında lentiform nükleus da CBF ve MTT değerleri arasında anlamlı fark

saptandı($p=0.015$, $p=0.015$) Lentiform nükleus için NPSLE(-) olan grupta ortalama CBF 0.200 ± 0.160 , ortalama MTT 12.240 ± 9.081 iken Normal grupta ortalama CBF 0.389 ± 0.185 ortalama MTT 6.293 ± 9.318 olarak bulunmuştur (Tablo 11, 13).

Bu çalışmada NPSLE (+) ile NPSLE (-) gruplar karşılaştırıldığında pons tüm parametreler arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 11, 12, 13, 14). NPSLE (+) ile Normal gruplar arasında pons da CBF ve MTT değerleri arasında anlamlı fark mevcuttur ($p=0.092$, $p=0.003$). Pons için NPSLE (+) olan grupta ortalama CBF 0.192 ± 0.090 ortalama MTT 13.942 ± 9.896 iken Normal grup ortalama CBF 0.193 ± 0.110 , ortalama MTT 8.086 ± 2.867 olarak bulunmuştur (11, 13). NPSLE (-) ile Normal gruplar arasında pons da CBF ve MTT değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.006$, $p=0.0089$) (Tablo 11, 13). Pons için NPSLE (-) olan grupta ortalama CBF 0.193 ± 0.110 , ortalama MTT 15.340 ± 8.500 iken Normal grup ortalama CBF 0.193 ± 0.110 ortalama MTT 8.086 ± 2.867 olarak bulunmuştur (11, 13).

Çalışmamızda NPSLE (+) ile NPSLE (-) gruplar arasında serebellar beyaz cevher de tüm parametreler arasında fark saptanmamıştır (Tablo 11, 12, 13, 14). NPSLE (+) ile normal gruplar karşılaştırıldığında serebellar beyaz cevher de MTT değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.089$). Serebellar beyaz cevher için NPSLE (+) olan grupta ortalama MTT 11.336 ± 5.204 iken Normal grupta ortalama MTT 7.973 ± 2.495 olarak bulunmuştur. NPSLE (-) ile normal gruplar arasında serebellar beyaz cevher de MTT değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.035$) (Tablo 13). Serebellar beyaz cevher için NPSLE (-) olan grupta ortalama MTT 17.250 ± 10.551 Normal grupta ortalama MTT 7.973 ± 2.495 olarak bulunmuştur.

Gruplardan NPSLE (+) ile NPSLE (-) gruplar karşılaştırıldığında internal kapsül posterior bacağına tüm parametreler arasında fark saptanmamıştır (Tablo 11, 12, 13, 14). NPSLE (+) ile Normal gruplar arasında İnternal kapsül posterior bacağı da MTT değerleri anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.047$) (Tablo 13). İnternal kapsül posterior bacağı için NPSLE (+) olan grupta ortalama MTT 9.992 ± 5.089 Normal grupta ortalama MTT 6.780 ± 1.591 olarak bulunmuştur. NPSLE (-) ile Normal gruplar karşılaştırıldığında İnternal kapsül posterior bacağına da MTT değerlerinde anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.002$) (Tablo 13). internal kapsül posterior bacağı için NPSLE (-) olan grupta ortalama MTT 13.600 ± 7.811 normal grupta ortalama MTT 6.780 ± 1.591 olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Beyin perfüzyon görüntülemeleri ile günümüzde sağlıklı kişilerde ve çeşitli beyin hastalıklarında kapiller seviyede kan akımı ve volümü ile ilgili dinamik veriler elde edilmektedir. Beyin vasküler hastalıklarında (beyin arteriovenöz malformasyonları [AVM], beyin arteriovenöz şantları, proliferatif anjiyopatiler, Moya moya hastalığı gibi kapiller ektazi ler) beyin parankiminin vasküler regülasyonunu değiştiren ve klinik belirtileri ortaya çıkaran hemodinamik bozukluklukları gözlemek için kullanılabilir (179).. Beyin perfüzyonunu araştırmak amacı ile değişik teknikleri kullanılmakta olup, bunlardan 2'si iyi belgelenmiş: Pozitron emisyon tomografisi (PET) (180-182) ve gadolinium bolus enjeksiyonu ile birlikte perfüzyon ağırlıklı MR görüntülemedir (PMRG) (183, 184). P MRG sadece zaman-konsantrasyon eğrilerinin altında kalan alanın hesaplanması yoluyla rCBF ve rCBV'nin bağıl değerlerinin hesaplanmasında kullanılmaktadır. Hemodinamik parametrelerin bağıl değerleri klinik kullanım için bilgi verici olup, hasta tedavisinin planlanması hakkında verilecek kararlar açısından büyük öneme sahiptir (185).

SLE de nöropsikiyatrik tutulumun prevalansı American College of Rheumatology (ACR) tarafından çeşitli çalışmalarla standardize edilerek %19 dan %95 kadar değiştiği bildirilmektedir. SLE'de sinir sisteminin tutulumuyla nörolojik ve psikiyatrik belirtiler değişkenlik göstermekle beraber bu belirtiler kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. NPSLE belirtilerindeki değişken durumun olması ve uygun diagnostik kriterlerin olmaması nedeniyle, değişik serilerde bildirilen NPSLE prevalansı ve sonuçları oldukça farklı bulunmuştur (186-188). ACR'nin 1999 yılında vaka tanımları seti geliştirmesinden sonra romatologlar diğer hastalıklardan kaynaklanan nöropsikiyatrik belirtileri SLE ye bağılı nöropsikiyatrik tutulumdan daha etkin şekilde ayırt edebilmektedirler (186).

Çin'de HQ Zhou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SLE populasyonunda nöropsikiyatrik belirtiler Yunanistan'da yapılan çalışmaya (%10) benzer şekilde %12.2 oranında bulunmuştur (189). Çinde HQ Zhou ve arkadaşlarının yaptığı bu vaka tanımlamaları temel alınarak yapılan diğer çalışmalarda nöropsikiyatrik belirtiler Brey ve ark tarafından %80, Ainila ve ark. tarafından ise %91 olarak bildirilmiştir (190, 191). HQ

Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ACR 'nin 19 nöropsikiyatrik belirtisinden 15'i saptanmış olup bunlar içerisinde en sık görülen nöropsikiyatrik belirti baş ağrısı saptanmış olup, sonraki en sık semptomlar nöbetler, duygudurum bozuklukları, akut konfüzyon ve serebrovasküler hastalıklar olarak sıralanmaktaydı (192). Sanna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da aynı sonuç bildirilmiş olup baş ağrısı, serebrovasküler bozukluklar, duygudurum bozuklukları ve kognitif bozukluklar sık nöropsikiyatrik belirtilerdi (193). Önceki çalışmalarda SLE li hastalarının %32 ile 78'inde en sık görülen nörolojik semptom olarak baş ağrısı bulunmuştur (194, 195, 196-203). Bruno Lessa yaptığı çalışmada SLE li hastalarda baş ağrısı prevalansını %75.7 oranında saptamışlar. Sfikakis ve ark. yaptığı çalışmada ise baş ağrısı en sık nörolojik semptom olup, bunu anksiyete bozukluğu ve depresyon takip etmekte idi. Bizim çalışmada ACR'nin 19 nöropsikiyatrik sendromundan 7'si belirlendi. 3 hasta tek bir nöropsikiyatrik belirti gösterirken 11 hasta 2 ile 5 arasında belirti gösterdi. En sık rastalanan semptomlar baş ağrısı (%78.6) anksiyete bozukluğu (%71.4), depresyon (%64.3), kognitif bozukluk (%21.4) oranında görüldü. Beyin MRG'si normal olan 15 hastanın 12 sinde (%80) major semptom olarak baş ağrısı gözlemlendi. Çinlilerin yaptığı çalışmada sadece baş ağrısı olan hastalar, diğer belirtileri gösteren hastalara göre normal MRG bulgularına sahip olduğu belirtilmiştir (p=0.001). Yaklaşık olarak 1/3 hastada MRG bulguları normal olup bu hastaların %45'inin major semptomunun baş ağrısı olduğunu gözlemişlerdir (192). Bizim çalışmamızda olguların %16.7 'sinde MRG de birden fazla lezyon izlendi. NPSLE(+) olan grupta MR görüntülemesi normal olan hastaların %85.5 'sinde major semptom baş ağrısı görüldü. NPSLE (+) olan hastalarda anormal MRG bulguları saptanan hastaların MRG bulguları normal olan hastalara göre daha kötü prognoza sahip olup olmadıklarını açığa kavuşturmak için prospektif çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

HQ Zhou ve arkadaşlarının Çinde yaptığı çalışmada akut konfüzyon prevalansını (%18.7) bulmuşlardır (192). Sanna ve arkadaşları akut konfüzyonun hastaların sadece %3.7'sinde, Ainila ise %7 sinde ortaya çıktığını bildirmişlerdir (191, 193). Çinlilerin çalışmasında bir başka alışılmadık sonuç nöbet prevalansının yüksek olmasıydı (%30.5), ancak çalışma serileri yine Çinliler olan Mok ve arkadaşları benzer bir sonuç bulmuşlardır ve onların serisinde en sık semptom nöbetdir (%28) (191). Bizim çalışmamızda sonuç, literatürdeki çalışmalarla uyumlu olup nöbet prevalansı %21.4 oranında görüldü.

SLE’de nöropsikiyatrik belirtilerin yüksek oranda görülmesine rağmen tanı için spesifik bir test yoktur. BOS analizleri, otoantikör testleri, MRG, BT ve elektroensefalografi gibi NPSLE tanısı için kullanılan testlerin içinde en sık MRG patogenezi anlamamıza katkıda bulunmuştur. Ancak NPSLE hastalarında spesifik MRG bulgusu mevcut değildir (178, 179, 180). HQ Zhou ve arkadaşlarının Çinde yaptığı çalışmada daha önceki çalışmalarla tutarlı olarak hastaların %67 sinde anormal MRG özellikleri saptanmıştır. En sık fokal bulgu infarkt olup kortikal infarkt (%15.4), laküner infarkt (%13.18), beyaz cevher lezyonları (multipl hiperintens odaklar, periventriküler hiperintensite) (%31.8) oranında görülmüştür. Ayrıca atrofi ve volüm kaybı %12.1, kanama ise %13.3 oranında görülmüştür. Bu lezyonların nedenleri iskemi, demyelinizasyon, küçük damar trombozu, fokal iskemi nedeniyle artmış interstisyel ödem, gliosis veya laküner infarktların olması muhtemeldir (192).

Bir başka çalışmada 34 SLE’li hastanın 20 sinde anormal MRG bulguları saptanmıştır. En yaygın anormal MRG bulguları nonspesifik beyaz cevher lezyonları olup bunu infarktlar izlemekteydi. Ayrıca MRG de atrofi, fokal ve diffüz beyaz cevher lezyonları, hemoraji, infarkt ve demyelinizasyon alanları saptanmıştır (205). SLE’li hastalarda en sık beyin MRG bulgusu T2A görüntülerde subkortikal ve periventriküler beyaz cevherde punktat tarzda hiperintens odaklar olup bunların sebebi hala anlaşılammış olmakla beraber (mikroinfarkt, demyelinizasyon, gliosis?) olabileceği düşünülmektedir. Bu lezyonlar kronik nöropsikiyatrik tutulumu olanlarda yaygın (%25-60) olarak saptanmış olup, SLE nin klinik olarak şiddeti, SSS tutulumunun süresi, kognitif disfonksiyon ve antifosfolipid antikörlerinin varlığı ile korele olduğu belirtilmiştir (206, 207). Çin’lilerin yaptığı çalışmada Beyin MRG’inde birden fazla lezyon bulunan hastalar, tek lezyon görülen hastalara göre kompleks belirtilere daha yatkın olduğu düşünülmüş ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (192, 208). Belli MRG bulguları, nöropsikiyatrik olayların bir kısmı ile ilişkilidir. Örneğin, serebral atrofi ile kognitif disfonksiyon, nöbetler ve serebrovasküler hastalıklar (209) ile ilişkilidir. Bu durum NPSLE’deki nörolojik hasara dahil olan mekanizmaların karmaşıklığı ile açıklanabilir (210). Bizim çalışmamızda beyin MRG de 24 hastanın 9’unda (%37.5) anormal MRG özellikleri mevcuttur. NPSLE (+) olan hastalarda %42.9 oranında anormal MRG bulguları izlenirken, NPSLE (-) olan hastalarda %30 oranında anormal MRG bulguları saptandı. En sık anormallik beyaz cevher lezyonları

olup bunu infarktlar izlemektedir. 4 hastada birden fazla MRG lezyonu mevcuttur. Bizim olgularda MRG de birden fazla lezyon gözlenen hastalar daha kompleks nöropsikiyatrik belirtilere sahipti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buda önceki çalışmalarla uyumlu bulundu. En sık frontal lob olmak üzere temporal lob ve pariyetal loblarda subkortikal ve periventriküler beyaz cevher yerleşimli T2A görüntülerde punktat tarzda hiperintens odaklar izlendi.

Bir çalışmaya göre psikiyatrik semptomların şiddetinin posterior singulat gyrus ve talamusda hipoperfüzyon ile ilişkili olduğu sonucuna varılmış (212). Birkaç çalışmada subklinik SSS tutulumu olan hastalarda SPECT in biyolojik marker olarak kullanılabileceği ve nöropsikiyatrik lupus saptanmasında yüksek sensitif olabileceği düşünülmektedir (213). SLE li hastalarda subklinik beyin tutulumunun sebepleri araştırılırken patolojik muayenede trombotik embolizm, Libman-Sacks endokarditi, vaskülopati (küçük boyutlu arterlerin endotelial proliferasyon ve vasküler hyalinizasyon gibi değişiklikleri) ve vaskülit ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlar (214, 215).

Daha önce literatürde lupuslu hastalarda MRG perfüzyon ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Ancak PMRG 'ye en yakın verilerin elde edildiği SPECT ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. SPECT ile yapılan çalışmalarda SSS tutulumu olan Lupuslu hastaların yaklaşık %44-93 ünde fokal veya multipl bölgelerde hipoperfüzyon alanları saptanmıştır (216-221). Frontal lob, pariyetal lob ve temporal lob gibi beyinin multiple bölgelerinde hipoperfüzyon alanları saptanmıştır (216, 217, 218, 219, 221, 223). Bizim çalışmada beyinin multipl bölgelerinde frontal, temporal, oksipital, serebellar beyaz cevher, pons, internal kapsül posterior bacağı, lentiform nukleus, kaudat nukleus da hipoperfüzyon saptanmış olup pariyetal beyaz cevherde hipoperfüzyon saptanmamıştır.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 22 NPSLE (+) olan, 21 NPSLE (-) olan toplam 43 hastaya yapılan SPECT ve MRG çalışmasında, NPSLE (+) olan 22 hastanın 20 sinde (%90.9) SPECT de anormallik, hastaların 10 (%45.9)'unda MRG de anormal bulgular saptanmıştır. SPECT de en sık frontal lob, pariyetal lob ve bazal ganglionlarda orta-şiddetli derecede perfüzyon defekti saptanmıştır. NPSLE (-) olan grubun MRG bulguları normal olup sadece 4 hastada (%19) frontal ve pariyetal lobların intakt olduğu hastalarda yalnız tek odaklarda hafif derecede perfüzyon defekti olduğu saptanmıştır (224).

Atsuko Yoshida ve ark. yaptığı çalışmada 12 NPSLE (+), 6 NPSLE (-) olan toplam 18 hastada yapılan SPECT çalışmasında beyinde kallomarginal, presantral, santral, perietal, angular, temporal, posterior, perikallosal, lentiform nukleus, talamus, hipokampus, serebellum da sağ ve sol olmak üzere her iki beyin hemisferlerinden toplam 24 bölgeden rCBF ölçümleri yapılmış. Sonuç olarak her iki grupta da rCBF de azalma saptanmış olup NPSLE+ olan grupta NPSLE- olan gruba göre rCBF de azalmanın daha belirgin olduğu bulunmuştur. NPSLE+ ile NPSLE- olan grup karşılaştırıldığında özellikle 2 bölgede sağ talamus ve sağ serebellumda CBF de belirgin azalma bulunmuş iken; diğer 10 bölgeden özellikle kallomarginal, presantral, parietal sahalar diğer bölgelere göre karşılaştırıldığında rCBF değerlerinde azalma saptanmıştır (223). Daha önce SPECT ile ilgili yapılan çalışmalarda nöropsikiyatrik hastalığın şiddeti ve aktivitesi ile orantılı olarak diffüz, fokal, multifokal alanlarda hipoperfüzyon alanları saptanmıştır (225). Bizim çalışmamızda NPSLE (+) ile NPSLE (-) gruplar karşılaştırıldığında perfüzyon MR da frontal lob, temporal lob, pariyetal, oksipital lob beyaz cevherde, pons, internal kapsül posterior bacağı, lentiform nukleus, kaudat nukleus, serebellar beyaz cevherde tüm parametreler (CBV, CBF, MTT, TTP) arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda bu sonuçların bulunmamasının nedeni belki de hastaların hastalığın aktif döneminde olmadığıdır. Çünkü Atsuko Yoshida ark. yaptığı çalışmada hastalar aktif dönemde olup pulse steroid tedavisi almaktadır.

Perfüzyon rezervi ciddi şekilde düşmüş bölgeler, perfüzyon rezervi orta derecede düşük veya perfüzyon rezervi normal olan bölgelere göre, anlamlı olarak daha düşük rCBF-SPECT ve rCBF-Perfüzyon değerlerine ve daha yüksek rCBV-perfüzyon değerlerine sahipti (226). Bizim çalışmamızda özellikle NPSLE tutulumu olan hastaların CBV değerlerinde artış anlamlı olmamakla beraber ve CBF değerlerinde azalma anlamlı olarak saptandı. NPSLE (+) ile normal gruplar karşılaştırıldığında frontal lob, temporal lob beyaz cevherde CBF değerleri anlamlı azalma, oksipital lob beyaz cevher, lentiform nukleus, kaudat nukleus da CBF azalma ve MTT uzama, serebellar beyaz cevher, internal kapsül posterior bacağında de MTT değerinde uzama izlenirken, NPSLE (-) ile normal gruplar karşılaştırıldığında frontal lob, temporal lob beyaz cevherde CBF değerleri anlamlı azalma, oksipital lob beyaz cevher, lentiform nukleus, kaudat nukleus da CBF azalma ve MTT uzama, serebellar beyaz cevher, internal kapsül posterior bacağında de MTT değerinde uzama gözlenmiş olup bu bölgelerde perfüzyon rezervi düşük olarak gözlemlendi.

6. SONUÇ

SLE 'li hastalarda SSS belirtileri MRG bulgularıyla koreledir. Lupuslu hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında beynin multipl bölgelerinde frontal, temporal, oksipital, serebellar beyaz cevher, pons, internal kapsül posterior bacağı, lentiform nukleus, kaudat nukleus da hipoperfüzyon saptanmış olup paryetal beyaz cevherde hipoperfüzyon saptanmamıştır. Baş ağrısı semptomlu nöropsikiyatrik tutulumu olan SLE li hastalarda beyin MRG si normal olsa bile perfüzyon MRG ile kombinasyonunun yararlı bilgiler sağlayacağı, böylece hipoperfüze alanlar önceden saptanarak erken tedavi ile hastanın morbidite ve mortalitesinde anlamlı azalma olacağı kanısındayım.

7. ÖZET

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZİS HASTALARDA PERFÜZYON MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE BEYİN HEMODİNAMİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada Sistemik Lupus Eritematozis (SLE) tanısı alan olgularda klinik, radyolojik bulgular ile nöro-psikiyatrik (NP) beyin tutulumu gösteren ve beyin tutulumu saptanmayan (MRG'de) olgular arasında farklı beyin lokalizasyonlarında Perfüzyon MRG'de MTT (Mean Transit Time, Ortalama Geçiş Zamanı), TTP (Time to Peak, Zirveye ulaşma zamanı), rCBV (relative cerebral blood volume, göreceli serebral kan volümü) ve rCBF (relative cerebral blood flow, göreceli serebral kan akımı) parametreleri kullanarak perfüzyon değişikliklerinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya 19-56 yaşlarında 21 kadın ve 3 erkek toplam 24 olgu dahil edildi.. Olgular MRG cihazı 1.5T whole-body imager (Gyrosan Intera Master, Philips) ile standart kafa koili kullanılarak çekimler yapıldı. Tüm olgulara TSE (turbo spin eko) sekansı ile aksiyel T2 ağırlıklı, FLAIR ve T1 ağırlıklı konvansiyonel inceleme ve gradient eko (FFE) sekansı (TE:30, TR:500) ile dinamik perfüzyon inceleme yapıldı. 16 slice ve 50 dinamik kesit ve kesit kalınlığı 7 mm şeklinde idi. Enjektör pompası kullanılarak IV 18 G kateter ile 0, 2 mmol/kg kontrast madde (gadolinium) verildi. 7 sn gecikme süresi ile kesitler elde edildi.Literatürde bildirilen en sık etkilenen bölgeler göz önüne alınarak ortalama ROI (region of interest) genişliği belirleyerek ; frontal BC (80-120 mm²), temporal lob BC (70-90 mm²), oksipital BC (70-100 mm²), Caudat nukleus (20-30) mm², lentiform nukleus (140-200 mm²), pons (100-130 mm²), serebellum (120-160 mm²), internal kapsül posterior bacağı (60-80 mm²) lokalizasyonlarından beyin sol yarısından ölçüm yapılarak perfüzyon haritaları ve rCBV, MTT, rCBF, TTP değerleri elde edildi.

24 olgudan, 14 Nöro-psikiyatrik tutulumu olan SLE hastalar (12K, 2E, 36.7±11.8 yıl), 10 Nöro-psikiyatrik tutulumu olmayan SLE (9K, 1E, 38.4±10.8yıl) ve 15 sağlıklı kontrol (10K, 5E, 35.1±10.5 yıl) grubu üzerinde yapıldı. Beyin MRG çekilen 24 hastanın 9'inde (%37.5) anormal MRG özellikleri mevcuttu. NPSLE (+) olan hastalarda %42.9 oranında anormal MRG bulguları izlenirken NPSLE (-) olan hastalarda %30 oranında

anormal MRG bulguları saptandı. En sık anormallik beyaz cevher lezyonlarıydı ve bunu infarktlar izledi. 4 hastada birden fazla MRG lezyonu mevcuttu.

Gruplar arasında beynin değişik bölgelerinde perfüzyon MRG'de rCBV, rCBF, MTT ve TTP değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. NPSLE+ ile NPSLE – gruplar karşılaştırıldığında frontal lob, temporal lob, pariyetal, oksipital lob beyaz cevher, pons, internal kapsül posterior bacağı, lentiform nükleus, kaudat nükleus, serebellar beyaz cevherde tüm parametreler (CBV, CBF, MTT, TTP) arasında anlamlı fark saptanmamıştır..NPSLE (+) ile normal gruplar karşılaştırıldığında frontal lob beyaz cevherde CBF değerleri anlamlı azalma (p=0.036), temporal lob beyaz cevherde CBF değerleri anlamlı azalma (p=0.038), oksipital lob beyaz cevherde CBF azalma ve MTT uzama (p=0.019, p=0.003), kaudat nükleus da CBF azalma ve MTT uzama (p=0.045, p=0.036), lentiform nükleus da CBF azalma ve MTT uzama (p=0.031, p=0.003), pons da CBF azalma MTT değerinde uzama (p=0.092, p=0.003), serebellar beyaz cevher de MTT değerinde uzama.(p=0.089) İnternal kapsül posterior bacağında MTT değerinde uzama (p=0.047) saptandı.NPSLE- ile kontrol grubu karşılaştırıldığında frontal lob beyaz cevherde CBF değerleri anlamlı azalma saptanmıştır (p=0.045), temporal lob beyaz cevherde CBF değerlerinde anlamlı azalma (p=0.014), oksipital lob beyaz cevherde CBF azalma ve MTT uzama (p=0.021, p=0.006), kaudat nükleus da CBF azalmave MTT uzama (p=0.026, p=0.023), lentiform nükleus da CBF azalma ve MTT uzama (p=0.015, p=0.015), pons da CBF azalma ve MTT değerinde uzama (p=0.006, p=0.0089), serebellar beyaz cevher de MTT değerinde uzama (p=0.035) İnternal kapsül posterior bacağında da MTT değerlerinde uzama (p=0.002) saptanmıştır.NPSLE+ ile kontrol grubu, NPSLE- ile kontrol grubu, NPSLE+ ile NPSLE – gruplar karşılaştırıldığında pariyetal beyaz cevherde tüm parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak Lupuslu hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında beynin multipl bölgelerinde frontal, temporal, oksipital, , serebellar beyaz cevher, pons, internal kapsül posterior bacağı, lentiform nükleus, kaudat nükleus alanlarında hipoperfüzyon saptanmış olup pariyetal beyaz cevherde hipoperfüzyon saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: MRG, Perfüzyon, SLE, SSS tutulumu

8. SUMMARY

EVALUATE OF CEREBRAL HEMODYNAMICS WITH PERFÜZYON MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN NEURO-PSYCHIATRİC İNVOİVEMENT AND NEURO-PSYCHIATRİC İNVOİVEMENT OF NON-SYSTEMİC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATİENTS

This study in patients diagnosed with Systematic Lupus Eritematozis disease clinics, radiological findings showing the involvement of the brain with neuro-psychiatric not detect brain involvement (MRI) among patients with different brain perfusion changes in the localization of whether and perfusion MRI rCBV, rCBF, MTT and TTP was aimed to evaluate the parameters.

The study of 21 women and 3 men age 19-56 were used in a total of 24 cases. Cases whole-body imager 1.5T MRI apparatus (Gyrosan Intera Master, Philips) using a standard head coil was shooting. All patients TSE (turbo spin echo) sequence with axial T2-weighted, FLAIR and T1-weighted conventional examination and gradient echo (FFE) sequence (TE: 30, TR: 500) with dynamic perfusion studies were performed. And 50-slice and 16 slice thickness 7 mm in the form of dynamic cross-section, respectively. Injector pump using 18 G IV catheter with 0.2 mmol / kg contrast agent (gadolinium) was given. 7 sec delay time and cross-sections were obtained. The most frequently reported in the literature, the affected areas by taking into consideration the average ROI (region of interest) by setting the width, frontal white substance (80-120 mm²), temporal lobe white substance (70-90 mm²), occipital white substance (70-100 mm²) Caudat nucleus (20 -30) mm², lentiform nucleus (140-200 mm²), pons (100-130 mm²), cerebellum (120-160 mm²), internal capsule posterior leg (60-80 mm²) measured by the localization of the left half of the brain perfusion maps and rCBV, MTT, rCBF, TTP values were obtained.

24 patients from 14 neuro-psychiatric involvement and SLE patients (12K, 2E, 36.7 ± 11.8 years), 10 neuro-psychiatric involvement of non-SLE (9K, 1E, 38.4 ± 10.8yıl) and 15 healthy controls (10K, 5E, 35.1 ± 10.5 years) was performed on the group. Brain MRI of 24 patients taken in 9 (37.5%) had abnormal MRI features. NPSL (+) at a rate of 42.9% in patients with abnormal MRI findings are being monitored NPSL (-) by 30% in patients

with abnormal MRI findings were determined. White matter lesions were most frequent abnormality and it was followed by infarcts. 4 patients had multiple MRI lesions.

Between groups in different regions of the brain perfusion MRI rCBV, rCBF values of MTT and TTP were compared statistically. Diagnosis between the groups in frontal lobe white matter, no significant difference between CBF ($p = 0.045$), temporal lobe white matter, a significant difference between the CBF ($p = 0.024$), occipital lobe white matter between MTT and CBF significant difference ($p = 0.022$, $p = 0.003$), caudate nucleus between the MTT and CBF significant difference ($p = 0.045$, $p = 0.031$), nucleus Lentiform between MTT and CBF significant difference ($p = 0.025$, $p = 0.005$), Ponsda difference between MTT and CBF ($p = 0, 02$, $p = 0.004$), MTT in white matter Serebeller significant ($p = 0.048$), internal capsule in the posterior leg MTT significant ($p = 0.007$) differences were detected. Frontal lobe white matter in patients with CBF reduction in hypo-perfusion, temporal lobe white matter CBF reduction in the hypo-perfusion, occipital lobe white matter hypo-perfusion elongation at MTT, MTT prolongation Lentiform nucleus and hypo-perfusion decreased CBF, and CBF Pons'ta prolonged MTT reduction hypo-perfusion, Serebeller MTT prolongation in the white matter and internal capsule posterior hypo-perfusion in leg elongation MTT showed hypo-perfusion.

As a result of lupus patients compared with the control group, multiple regions of the brain in particular, temporal, frontal and parietal lobe perfusion MRI revealed hypo-perfusion areas. Especially in patients with involvement NPSLE in different regions of the brain, perfusion MR images obtained from the quantitative rCBV, rCBF, MTT and TTP volumes are assessed and provides useful clinical information. SSS symptoms in patients with SLE correlated with MRI findings. Suspected of involvement in patients with high probability NPSL with MRI perfusion MRI to provide information wounded am convinced the combination.

Key words: MRI, Perfusion, SLE, SSS involvement

9. KAYNAKLAR

1. America College of Rheumatology. Nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndrom. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
2. Mok CC, To CH, Mak A. Neuropsychiatric damage in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 221-228.
3. Bluestein GH. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1987; 317: 309-311.
4. Kumar S, Sharma N, Sharma A, Mahi S, Bhalla A, Varma S. A case of systemic lupus erythematosus with extensive brain stem involvement. *Clin Rheumatol* 2009 ; 28 : 9-71.
5. Futrell N, Schultz L, Mrillikan C. Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42: 1649-1657.
6. G rigor R, Edmonds L, Jewkonia, R Bresnihan B, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus, a prospective analysis. *Ann Rheum Dis* 1987; 37: 121-128.
7. Vann-Dam AP (1991). Diagnosis and pathogenesis of CNS lupus. *R heumatol int* 1991; 11: 1-11.
8. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 766-771.
9. West SG. Neuropsychiatric Lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 129-158.
10. West SG. Lupus and the central nervous system. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 408-414.
11. Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 766-771.
12. Baca V, Lavalley C, Garcia R et al. Favorable response to intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide in children with severe neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol* 1999; 26: 432-439.

13. Silber TJ, Chatoor I, White PH. Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. A review. *Clin Pediatr (Phila)* 1984; 23: 331-335.
14. Cassidy JT, Petty RE. (editors) *Textbook of Pediatric Rheumatology*, Systemic lupus erythematosus in Cassidy JT, Petty RE, Fourth Edn 1997; 429: 406-408.
15. Emiroğlu N.İ.F, Serim B. Çocuk ve Ergenlerde Sistemik Lupus Eritematosus'un Nöropsikiyatrik Görünümleri. *Nöropsikiyatri* 2008; 45: 92-96.
16. Aisen AM, Gabrielsen TO, McCune WJ. MR imaging of systemic lupus erythematosus involving the brain. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 144: 1027-1031.
17. Sibbitt WL Jr, Sibbitt RR, Griffey R et al. Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 1014-1022.
18. McCune WJ, MacGuire A, Aisen A et al. Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 159-166.
19. Stimmler MM, Coletti PM, Quismorio FP Jr. Magnetic resonance imaging of the brain in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 22: 335-349.
20. Vermess M, Bernstein RM, Bydder GM et al. Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging of the brain in systemic lupus erythematosus. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7: 461-467.
21. Sibbitt WL, Sibbitt RR, Griffey RH, Eckel C, Bankhurst AD. Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 1014-1022
22. Dalheith MP, Jette JCW, Echsler, B Bousser MG, Brunet P. Cerebral venous thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1990; 21: 1226-1231
23. Uizinga WTJ, Steens SCAv, van Buchem MA. Imaging modalities in central nervous system systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 383-388

24. Bbitt WL, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2026–2038.
25. Calamante F, Thomas D, Pell G, Wiersma J, Turner R. Measuring Cerebral Blood Flow Using Magnetic Resonance Imaging Techniques. *J. Of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1999; 19: 701-735.
26. Arıöz U, Baysal U, Karlı K, Oğuz K. Perfüzyon ağırlıklı MR görüntüleme *Diagn Interv Radiol* 2005; 11: 182-188.
27. Edworthy SM. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Haris Jr
28. ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB, Eds: *Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed*, USA: Elsevier Saunders 2005; 1201-1223.
29. Hahn BH. Systemic lupus erythmatus. İn: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Eds. *Harrison's Principles of internal Medicine 16th Ed*. London: McGraw-Hill 2005; 1960-1968.
30. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al. Hormonal, nvironmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1714-1724.
31. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-939.
32. Crow MK. Collaboration, genetic associations, and lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 956-961.
33. Hahn BH. An Overview of The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002; 87-96.
34. Rus V, Hochberg MC. The Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002; 65-83.

35. Hahn BH, Karpouzas GA, Tsao BP. Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosis. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB, Eds. Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed. USA: Elsevier Saunders 2005; 1574-1200.
36. Wallace DJ. The Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosis. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosis, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002; 621-628.
37. Mills JA. Systemic Lupus Erythematosis. New England Journal of Medicine 1994; 339: 1871- 1879.
38. Sontheimer RD, Mccauliffe DP. Cutaneous Manifestations of Lupus Erythematosis In:Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosis, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002; 685-691.
39. Patel P, Werth V. Cutaneous Lupus Erythematosis:a review.Dermatol Clin 2002; 20: 373- 385.
40. Wallace DJ. The Musculoskelatel System. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosis, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002;73: 629-644.
41. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, Modder U, Schneider M. Jaccoud's arthropathy in SLE: differantation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. Arthritis Rheum 2003; 48 :157-165.
42. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary Glomeruler Disease. In: Brenner BM Rector FC, Eds. Brenner's and Rector's The Kidney 6th Ed. Boston: WB Saunders Company 2004; 1350-1366.
43. Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. Lupus 2005; 14: 25-30.
44. D'Cruz D, Khamashta M, Hughes G. Cardiovasculer manifestations of systemic lupus erythematosis. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosis, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002; 645-661.

45. D’Cruz D, Khamashta M, Hughes G. Pulmoner manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois’ Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002; 663-691.
46. Hallegua DS, Wallace DJ. Gastrointestinal and hepatic manifestations. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois’ Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002; 843-861.
46. Hochhberg MG. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997; 40: 1725.
47. Berlitz P. The spectrum of vasculopathies in the differential diagnosis of vasculitis. *Semin Neurol* 1994;14:370– 379.
48. Ebisu T, Naruse S, Horikawa Y, Ueda S, Tanaka C, Uto M, Umeda M, Higuchi T. Discrimination between different types of white matter edema with diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3: 863– 868.
49. Jennette JC, Falk RJ, Milling DM. Pathogenesis of vasculitis. *Semin Neurol* 1994; 14: 291– 299.
50. Harris KG, Tran DD, Sickels WJ, Cornell SH, Yuh WT. Diagnosing intracranial vasculitis: the role of MR and angiography. *AJNR, Am J Neuroradiol* 1994; 15: 317– 320.
51. Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *AJNR, Am J Neuroradiol* 1999;20:75 – 85.
52. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 311–317.
53. Campi A, Benndorf G, Filippi M, Reganati P, Martinelli V, Terreni MR. Primary angitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord. *Neuroradiology* 2001; 43: 599– 607.
54. Provenzale JM, Allen NB. Neurologic findings in polyarteritis nodosa. *AJNR, Am J Neuroradiol* 1996;17:1119– 26.

55. Kang DW, Chu K, Cho JY, Koo JS, Yoon BW, Roh JK, Song IC, Chang KH. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in neuro-Behcet's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55
56. DeLone DR, Goldstein RA, Petermann G, Salamat MS, Miles JM, Knechtle SJ, Brown WD. Disseminated aspergillosis involving the brain: distribution and imaging characteristics. *AJNR, Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1597–1604.
57. Aisen AM, Gabrielsen TO, McCune WJ. MR imaging of systemic lupus erythematosus involving the brain. *AJR, Am J Roentgenol* 1985; 144: 1027 –1031.
58. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol* 1998; 245:766–776.
59. Ainiola H, Loukkola J, Peltola J, et al. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001; 57: 496-500.
60. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002; 58: 1214-1220.
61. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005; 64: 297-303.
62. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: Data from the maryland lupus cohort. *Rheumatology* 2004; 43: 1555-1560.
63. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, et al. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: Attribution and clinical significance.see comment. *J Rheumatol* 2004; 31: 2156- 2162.
64. Harel L, Sandborg C, Lee T, von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2006; 33: 1873-1877.L-2den)9. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56: 265-273.

66. Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29: 1536- 1542.
67. Yu HH, Lee JH, Wang LC, et al. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: A 20-year study. *Lupus*. 2006; 15: 651-657.
68. Bernatsky S, Clarke A, Gladman DD, et al. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 835-9.
69. Rivest C, Lew RA, Welsing PM, et al. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27: 680-684.
70. Sibbitt WL Jr, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.[see comment]. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2026-2038.
71. Shimojima Y, Matsuda M, Gono T, et al. Relationship between clinical factors and neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2005; 24: 69-475.
72. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
73. Costallat L, Bertolo M, Appenzeller S. The american college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes: Analysis of 527 patients. *Lupus* 2001; 10:32.
74. Ward MM. Prevalence of physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the United States: Results from the third national health and nutrition examination survey. *Journal of Women's Health* 2004; 13: 713-718.
75. Kozora E, Ellison MC, West S. Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): Relationship to the american college of rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 628-635.
76. Haupt M, Millen S, Janner M, et al. Improvement of coping abilities in patients with systemic lupus erythematosus:A prospective study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1618-23.

77. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3: 205-212.
78. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19: 732-741.
79. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 9-22.
80. Gonzalez-Crespo MR, Blanco FJ, Ramos A, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1995; 34: 1055-1060.
81. Karassa FB, Ioannidis JP, Boki KA, et al. Predictors of clinical outcome and radiologic progression in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2000; 109: 628-634.
82. Abbott NJ, Mendonca LL, Dolman DE. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 908-915.
83. Zaccagni H, Fried J, Cornell J, et al. Soluble adhesion molecule levels, neuropsychiatric lupus and lupus-related damage. *Frontiers in Bioscience*. 2004; 9: 1654-1659.
84. Matsuda J, Gohchi K, Gotoh M, et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 and soluble interleukin 2-receptor in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Haematol*.1994; 52: 302-303.
85. Sfrikakis PP, Charalambopoulos D, Vayiopoulos G, et al. Increased levels of intercellular adhesion molecule-1 in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 5-9.
86. Spronk PE, Bootsma H, Huitema MG, et al. Levels of soluble VCAM-1, soluble ICAM-1, and soluble E-selectin during disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus (SLE); a long term prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 97: 439-444.
87. Pierangeli SS, Harris EN. Antiphospholipid antibodies in an in vivo thrombosis model in mice. *Lupus*. 1994; 3: 247-251.

88. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus.[see comment]. *Nat Med* 2001; 7: 1189-1193.
89. Husebye ES, Stoeber ZM, Dayan M, et al. Autoantibodies to a NR2A peptide of the glutamate/NMDA receptor in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1210-1213.
90. Omdal R, Brokstad K, Waterloo K, et al. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *European Journal of Neurology* 2005; 12: 392-398.
91. Harrison M, Ravdin L, Volpe B, et al. Anti-NR2 antibody does not identify cognitive impairment in a general SLE population. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 596.
92. Lapteva L, Nowak M, Yarboro CH, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2505-2514.
93. Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 19854-19859.
94. Csepány T, Bereczki D, Kollar J, et al. MRI findings in central nervous system systemic lupus erythematosus are associated with immunoserological parameters and hypertension. *J Neurol* 2003; 250: 1348-1354.
95. Provenzale JM, Heinz ER, Ortel TL, et al. Antiphospholipid antibodies in patients without systemic lupus erythematosus:Neuroradiologic findings. *Radiology* 1994; 192: 531-537.
96. Toubi E, Khamashta MA, Panarra A, Hughes GR. Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 99: 397-401.
97. Tietjen GE, Day M, Norris L, et al. Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events: A prospective study.[see comment]. *Neurology* 1998; 50: 1433-1440.

98. Sailer M, Burchert W, Ehrenheim C, et al. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging for cerebral involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *J Neurol* 1997; 244: 186-193.
99. Schmidt R, Auer-Grumbach P, Fazekas F, et al. Anticardiolipin antibodies in normal subjects. neuropsychological correlates and MRI findings.[see comment]. *Stroke* 1995; 26: 749-754.
100. Appenzeller S, Rondina JM, Li LM, et al. Cerebral and corpus callosum atrophy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2783-2789.
101. Abreu MR, Jakosky A, Folgerini M, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Correlation of brain MR imaging, CT, and SPECT. *Clin Imaging* 2005; 29: 215-221.
102. Otte A, Weiner SM, Peter HH, et al. Brain glucose utilization in systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric symptoms: A controlled positron emission tomography study.[see comment]. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 787-791.
103. Weiner SM, Otte A, Schumacher M, et al. Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 377-385.
104. Chinn RJ, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, et al. Magnetic resonance imaging of the brain and cerebral proton spectroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism*. 1997; 40: 36-46.
105. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56: 481-490.
106. Lahita R. Systemic lupus erythematosus. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone 1999. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:1526-1533.
107. Miescher P. Systemic lupus erythematosus. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag 1995.

108. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25:1271–1277.
109. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA III, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2. Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann Intern Med* 1995; 123:42–53.
110. Andrews PA, Frampton G, Cameron JS. Antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1993; 342: 988–989.
111. Ginsberg JS, Demers C, Brill-Edwards P, et al. Acquired free protein S deficiency is associated with antiphospholipid antibodies and increased thrombin generation in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 98: 379–383.
112. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3–9.
113. Espinosa G, Cervera R, Font J, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 86–93.
114. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of collagen vascular diseases. *Clin Chest Med* 1989; 10: 677–696.
115. Kim JS, Lee KS, Koh EM, Kim SY, Chung MP, Han J. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:9–18.
116. Gamsu G. Radiographic manifestations of thoracic involvement by collagen vascular diseases. *J Thorac Imaging* 1992; 7:1–12.
117. Primack SL, Muller NL. Radiologic manifestations of the systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med* 1998; 19:573–586.
118. Schwab EP, Schumacher HR Jr, Freundlich B, Callegari PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23: 8–15.

119. Boumpas DT, Austin HA III, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1. Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med* 1995; 122: 940–950.
120. Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology* 1995; 196: 835–840.
121. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 301–307.
122. Horn CA. Pulmonary hypertension and autoimmune disease. *Chest* 1993; 104: 279–282.
123. Asherson RA, Oakley CM. Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1986; 13: 1–5.
124. Kim HY, Im JG, Goo JM, Lee JK, Song JW, Kim SK. Pulmonary tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 1639–1642.
125. Nihoyannopoulos P, Gomez PM, Joshi J, Loizou S, Walport MJ, Oakley CM. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation* 1990; 82: 369–375.
126. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 291–302.
127. Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O, Truedsson L, Valind S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: a study of 75 patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 216–223.
128. Sandrasegaran K, Clarke CW, Nagendran V. Subclinical systemic lupus erythematosus presenting with acute myocarditis. *Postgrad Med J* 1992; 68: 475–478.

129. Hoppe UC, Dederichs B, Deutsch HJ, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. Congenital heart disease in adults and adolescents: comparative value of transthoracic and transesophageal echocardiography and MR imaging. *Radiology* 1996; 199: 669–677.
130. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996; 335:1424–1430.
131. Cotran R, Kumar V, Collins T. Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia, Pa:Saunders, 1999. 29. Schattner A, Liang MH. The cardiovascular burden of lupus: a complex challenge. *Arch Intern Med* 2003; 163:1507–1510.
132. Schattner A, Liang MH. The cardiovascular burden of lupus: a complex challenge. *Arch Intern Med* 2003; 163:1507–1510.
133. Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, Chuong, JH, Kovacs JE, Walsh MB. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61:25–32.
134. Borum M, Steinberg W, Steer M, Freedman S, White P. Chronic pancreatitis: a complication of systemic lupus erythematosus. *Gastroenterology* 1993; 104:613–615.
135. Couper R. Systemic lupus erythematosus and pancreatitis *Gastroenterology* 1993; 105: 1267–1268.
136. Ha HK, Lee SH, Rha SE, et al. Radiologic features of vasculitis involving the gastrointestinal tract. *RadioGraphics* 2000; 20:779–794.
137. Resnick D. Bone and joint imaging. 2nd ed. Philadelphia, Pa: Saunders, 1996.
138. Nagasawa K, Tsukamoto H, Tada Y, et al. Imaging study on the mode of development and changes in avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: long-term observations. *Br J Rheumatol* 1994; 33:343–347.
139. Halland AM, Klemp P, Botes D, Van Heerden BB, Loxton A, Scher AT. Avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus: the role of magnetic resonance imaging. *Br J Rheumatol* 1993; 32:972–976.
140. Bourke BE. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: are we any further forward? *Br J Rheumatol* 1993; 32:267–268.

141. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19:732–741.
142. Asherson RA, Mercey D, Phillips G, et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 605–611.
143. Mitsias P, Levine SR. Large cerebral vessel occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1994; 44:385–393.
144. Dungan DD, Jay MS. Stroke in an early adolescent with systemic lupus erythematosus and coexistent antiphospholipid antibodies. *Pediatrics* 1992; 90: 96–99.
145. Angelini L, Ravelli A, Caporali R, Rumi V, Nardocci N, Martini A. High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with idiopathic cerebral ischemia. *Pediatrics* 1994; 94:500–503
146. Futrell N, Schultz LR, Millikan C. Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42:1649–1657.
147. Graham D. Hypoxia and vascular disorders. In: Adam J, Duchon L, eds. *Greenfield's neuropathology* 1984; 229.
148. Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990; 17:34–37.
149. Crawford SC, Digre KB, Palmer CA, Bell DA, Osborn AG. Thrombosis of the deep venous drainage of the brain in adults: analysis of seven cases with review of the literature. *Arch Neurol* 1995; 52:1101–1108.
150. Melen O, Cohen BA, Sharma L. Cavernous sinus syndrome and systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42:1842–1843.
151. Hashimoto N, Handa H, Taki W. Ruptured cerebral aneurysms in patients with systemic lupus erythematosus. *Surg Neurol* 1986; 26: 512–516.

152. Kelley RE, Stokes N, Reyes P, Harik SI. Cerebral transmural angiitis and ruptured aneurysm: a complication of systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1980; 37:526–527.
153. Ostergaard, R.M.Weisskoff, D.A.Chesler, C.Gyldensted, B.R.Rosen, “High Resolution Measurement of Cerebral Blood Flow using Intravascular Tracer Bolus Passages. Part I: Mathematical Approach and Statistical Analysis”, *Magn. Reson.Med* 1996; 36: 715-725.
154. M.Law, S.Yang, H.Wang, J.S.Babb, G.Johnson, S.Cha, E.A.Knopp, D.Zagzag, “Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging”, *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 24: 1989-1998.
155. P.A. Vonken, F.J.Beekman, C.J.G.Bakker, M.A.Viergever, “Maximum Likelihood Estimation of Cerebral Blood Flow in Dynamic Susceptibility Contrast MRI”, *Magn. Reson. Med* 1999;41: 343-350.
156. M.T.Madsen, “A Simplified Formulation of the Gamma Variate Function”, *Phys. Med. Biol* 1992; 7: 1597-1600.
157. Perkio, H.J.Aronen, A.Kangasmaki, Y.Liu, K.Karonen, S.Salvolainen, L.Ostergaard, “Evaluation of Four Postprocessing Methods for Determination of Cerebral Blood Volume and Mean Transit Time in Dynamic Susceptibility Contrast Imaging”, *Magn.Reson. Med* 2002;. 47: 973-981.
158. V.G.Kiselev, “On the Theoretical Basis of Perfusion Measurements by Dynamic Susceptibility Contrast MRI”, *Magn. Reson. Med* 2001;.46 : 1113-1122.
159. F.Calamante, D.G.Gadian, A.Connelly, “Quantification of Perfusion Using Bolus Tracking Magnetic Resonance Imaging in Stroke: Assumptions, Limitations, and Potential Implications for Clinical Use”, *Stroke* 2002; 33 : 1146-1152.
160. Restrepo L, Wityk RJ, Grega MA, Borowicz L Jr, Barker PB, Jacobs MA, Beauchamp NJ, Hillis AE, McKhann GM. Diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging of the brain before and after coronary artery bypass grafting surgery. *Stroke*.2002 ;33:2909-2915.

161. Fernando Calamante, David L.Thomas, Gaby S. Pell, Jonna Wiersma, and Robert Turner. Measuring Cerebral Blood Flow Using Magnetic Resonance Imaging Techniques J. of CBF and Metabolism. 1999; 19:701-735.
162. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, Ushio Y, Takahashi M. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI, *Neuroradiology* 2002 ; 44: 656-666.
163. Heiniger P, el-Koussy M, Schindler K, Lovblad KO, Kiefer C, Oswald H, Wissmeyer M, Mariani L, Donati F, Schroth G, Weder B., Diffusion and perfusion MRI for the localisation of epileptogenic foci in drug-resistant epilepsy, *Neuroradiology* 2002 ; 44: 475-480.
164. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 1999; 14: 249-265.
165. Fisel CR, Ackerman JL, Buxton RB, et al. MR contrast due to microscopically heterogeneous magnetic susceptibility: numerical simulations and applications to cerebral physiology. *Magn Reson Med* 1991; 17: 336-347.
166. Wenz F, Rempp K, Hess T, et al. Effect of radiation on blood volume in low-grade astrocytomas and normal brain tissue: quantification with dynamic susceptibility contrast MR imaging. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 187-193.
167. Ağildere M ve ark. MR fizik kursu kitabı-2 20 Ocak İstanbul, 200
168. Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR, Weisskoff RM. MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magn Reson Med* 1995; 34:555-566.
169. Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar. *Tanışal ve girişimsel radyoloji dergisi*. 2003 9:309-314).
170. Wetzel SG, Cha S, Johnson G, Lee P, Law M, Piertce SD, Xue X. Relative cerebral blood volume measurements in intracranial mass lesions: Interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 2002; 224:797-803.

171. Siegal T, Rubinstein R, TzukShina T, Gomori JM. Utility of relative cerebral blood volume mapping derived from perfusion magnetic resonance imaging in the routine follow up of brain tumors. *J Neurosurg* 1997; 86: 22-27.
172. Alsop DC, Detre JA. Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. *Radiology* 1998; 208: 410-416.
173. Aksoy F.G, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar *Tan›sal ve Giriflimsel Radyoloji* 2003; 9: 309-314.
174. Lev M, Rosen B. Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. *Neuroimaging Clin North Am* 1999; 9: 309- 331.
175. Edelman RR, Siewert B, Darby DG, et al. Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radiofrequency. *Radiology* 1994; 192: 513-520.
- 176.173. Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, et al. MR perfusion studies with T1 weighted echo planar imaging. *Magn Reson Med* 1995; 34: 878-887.
177. Powers WJ, Grubb RL, Darriet D, et al. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral functions and viability in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 600-608.
178. Fukuda Y, Murata Y, Umehara I, et al. Perfusion and blood pool scintigraphy for diagnosing soft-tissue AVMs. *Clin Nucl Med* 1999;24:232–234.
179. Lasjaunias P. Brain arteriovenous malformations. In: Lasjaunias P, Berenstein L, Ter Brugge K. *Surgical Neuroangiography*. Vol. 1. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 2002:14–22.
180. Lassen NA. Cerebral transit of an intravascular tracer may allow measurement of regional blood volume but not regional blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984;4:633–634.
181. Nyberg G, Andersson J, Antoni G, et al. Activation PET scanning in pretreatment evaluation of patients with cerebral tumours or vascular lesions in or close to the sensorimotor cortex. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:684–694.

182. Schmidt KC, Turkheimer FE. Kinetic modeling in positron emission tomography. *Q J Nucl Med* 2002;46:70–85.
183. Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI: The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke* 1999;30:1591–1597.
184. Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasm: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999;211:791–98.
185. Hatazawa J, Shimosegawa E, Toyoshima H, et al. Cerebral blood volume in acute brain infarction: a combined study with dynamic susceptibility contrast MRI and ^{99m}Tc-Hymnopspect. *Stroke* 1999;30:800–806.
186. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005 ;31:273-98,
187. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41: 605-618.
188. Hermosillo RD, Brey RL. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 337-344
189. Karassa FB, Ioannidis JP, Touloumi G, Boki KA, Moutsopoulos HM. Risk factors for central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *QJM.* 2000 ; 93 : 169-174.
190. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, Valdez CR, Escalante A, del Rincón I, Gronseth G, Rhine CB, Padilla P, McGlasson D. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002 ; 58: 1214-20.
191. Ainiola H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001; 57:496- 500.
192. Zhou, Zhang FC, et al. Clinical features and outcome of neuropsychiatric lupus in Chinese analysis of 240 hospitalized patients. *Lupus* 2008; 17: 93

193. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, Hughes GR. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003;30: 985-92.
194. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*.57:496-500
195. Goh KJ et al. Headache and systemic lupus erythematosus : is there an entity of “lupus headache”? *Neurol J South East Asia* 1997; 2:51-56.
196. Fernández-Nebro A, Palacios-Muñoz R, Gordillo J, Abarca-Costalago M, De Haro-Liger M, Rodríguez-Andreu J, González-Santos P. Chronic or recurrent headache in patients with systemic lupus erythematosus: a case control study. *Lupus*. 1999;8(2):151-156.
197. Vázquez-Cruz J, Traboulssi H, Rodríguez-De la Serna A, Geli C, Roig C, Diaz C. A prospective study of chronic or recurrent headache in systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)*. 1986 Feb 22;86(7):288-291.
198. Sfikakis PP, Mitsikostas DD, Manoussakis MN, Foukaneli D, Moutsopoulos Headache in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *BMJ*. Br J Rheumatol. 1998 Mar;37(3):300-303.
199. Glanz BI, Venkatesan A, Schur PH, Lew RA, Khoshbin S. Prevalence of migraine in patients with systemic lupus erythematosus. *Headache*. 2001 Mar;41(3):285-289.
200. Omdal R, Waterloo K, Koldingsnes W, Husby G, Mellgren SI. Somatic and psychological features of headache in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001 Apr;28(4):772-9.
201. Costallat et al. Analize 527 of SLE patients. *Rev Bras Reumatol* 41:133-141
202. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, Valdez CR, Escalante A, del Rincón I, Gronseth G, Rhine CB, Padilla P, McGlasson D. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8):1214-20.

203. Magro CE et al. Raynaud present de anti corpus anticardiolipina. *Rev Med Parana* 60:5-7
204. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28: 766-71.
205. Zhang L, Harrison M, Heier LA, Zimmerman RD, Ravdin L, Lockshin M, UluÄY AM. Diffusion changes in patients with systemic lupus erythematosus. *Magn Reson Imaging*. 2007; 25: 399-405.
206. Sibbitt WL, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2026–38.
207. Sunshine JL, Tarr RW, Lanzieri CF, Landis DMD, Selman WR, Lewin JS. Hyperacute stroke: ultrafast MR imaging to triage patients prior to therapy. *Radiology* 1999; 212: 325–332.
208. Jennings JE, Sundgren PC, Attwood J, McCune J, Maly P. Value of MRI of the brain in patients with systemic lupus erythematosus and neurologic disturbance. *Neuroradiology* 2004 ; 46: 15-21.
209. Ainiala H, Dastidar P, Loukkola J, Lehtimäki T, Korpela M, Peltola J, Hietaharju A. Cerebral MRI abnormalities and their association with neuropsychiatric manifestations in SLE: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2005 ; 34: 376-382.
210. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002 ; 41: 619-30.
211. Oda K, Matsushima E, Okubo Y, Ohta K, Murata Y, Koike R, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in systemic lupus erythematosus patients with psychiatric symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005;66:907–913.
212. Sorensen AG, Buonanno FS, Gonzalez RG, et al. Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1996; 199: 391–401.

213. Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. I. Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med* 1996; 36: 715–725.
214. Harris EN, Hughes GRV. Cerebral disease in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 1985;8:251–266.
215. Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 1988;23:380–384.
216. Shen YY, Ho YJ, Kao CH, Lee JK. Regional cerebral blood flow in patients with systemic lupus erythematosus. *J Neuroimaging* 1999;9:160–164.
217. Chen JJH, Yen RF, Kao A, Lin CC, Lee CC. Abnormal regional cerebral blood flow found by technetium-99m ethyl cysteinate dimer brain single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus patients with normal brain MRI findings. *Clin Rheumatol* 2002;21:516–519.
218. Lin WY, Wang SJ, Yen TC, Lan JL. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in systemic lupus erythematosus with CNS involvement. *J Nucl Med* 1997;38:1112–1115.
219. Huang WS, Chiu PY, Tsai CH, Kao A, Lee CC. Objective evidence of abnormal regional cerebral blood flow in patients with systemic lupus erythematosus on Tc-99m ECD brain SPECT. *Rheumatol Int* 2002;22:178–181.
220. Kao CH, Ho YJ, Lan JL, Changlai SP, Liao KK, Chieng PU. Discrepancy between regional cerebral blood flow and glucose metabolism of the brain in systemic lupus erythematosus patients with normal brain magnetic resonance imaging findings. *Arthritis Rheum* 1999;42(1):61–68.
221. Liu FY, Huang WS, Kao CH, Yen RF, Wang JJ, Ho ST. Usefulness of Tc-99m ECD brain SPECT to evaluate the effects of methylprednisolone pulse therapy in lupus erythematosus with brain involvement: a preliminary report. *Rheumatol Int* 2003;23:182–185.

222. Waterloo K, Omdal P, Sjøholm H, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Sundsfjord JA, et al. Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol* 2001;248:595–602.
223. Yoshida A, Shishido F, Kato K, Watanabe H, Seino O. Evaluation of cerebral perfusion in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus using ¹²³I-IMP SPECT. *Ann Nucl Med* 2007; 21:151–158.
224. Zhang X, Zhu Z, Zhang F, Shu H, Li F, Dong Y. Diagnostic Value of Single-Photon–Emission Computed Tomography in Severe Central Nervous System Involvement of Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control Study. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* 2005; 53: 845-849.
225. Colamussi P, Giganti M, Cittadini C, et al. Brain single-photonemission tomography with ^{99m}Tc-HMPAO in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: relations with EEG and MRI findings and clinical manifestations. *Eur J Nucl Med* 1995;22:17–24.
226. Kikuchi K, Murase K, Miki H, Kikuchi T, Sugawara Y, Mochizuki T, Ikezoe J, and S. Measurement of Cerebral Hemodynamics with Perfusionweighted MR Imaging: Comparison with Pre- and Post-acetazolamide ¹³³Xe-SPECT in Occlusive Carotid Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 248–254.

10. EKLER

Ek 1.Etik kurul Onay Belgesi

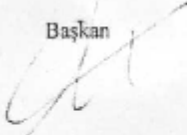

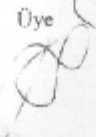

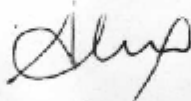
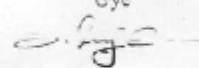
T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURULU KARARI



Toplantı Tarihi : 09/06/2009
Toplantı Yeri : TÖTM -MALATYA
Araştırmanın Protokol No.su : 2009/33

“Sistemik Lupus Eritematozis hastalığı tanısı alan olgularda Nöropsikiyatrik beyin tutulumu gösterenler ile beyin tutulumu saptanmayan olgular arasında MRG Perfüzyon inceleme ile araştırılması” konulu araştırma incelenmiştir.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi yönergelerinde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve 10.madde gereği sorumluluk araştırmacıya ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakıncanın bulunmadığına karar verildi.

Prof..Dr. Ayşe KAFKASLI Başkan 	Prof. Dr. Ünsal ÖZGEN Üye 	Prof. Dr. Meltem SERİN Üye 
Doç.Dr.Tamer BAYSAL Üye Katılmadı	Doç.Dr.Rıfat KARLIDAĞ Üye 	Doç. Dr.S.Hale KIRIMLIOĞLU Üye Katılmadı
Yrd.Doç.Dr.Mustafa IRAZ Raportör 	Yrd.Doç.Dr.Arzu KARAKURT Üye 	Yrd.Doç.Dr.Ahmet ÇİĞLİ Üye 
Yrd.Doç.Dr. Alaadin POLAT Üye 