



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU
HASTALARDA SERUMDA GELİŞMİŞ GLİKASYON
ÜRÜNLERİNİN ÇÖZÜNÜR RESEPTÖRÜ (SRAGE)
SEVİYESİ**

DR.SERDAR GÖK

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. GÖZDE YILDIRIM ÇETİN

KAHRAMANMARAŞ -2019



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ROMATOLOJİ BİLİM DALI

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU
HASTALARDA SERUMDA GELİŞMİŞ GLİKASYON
ÜRÜNLERİNİN ÇÖZÜNÜR RESEPTÖRÜ (SRAGE)
SEVİYESİ**

DR.SERDAR GÖK

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. GÖZDE YILDIRIM ÇETİN

KAHRAMANMARAŞ -2019

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Serdar GÖK tarafından hazırlanan "Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Serumda Gelişmiş Glukasyon Ürünlerin Çözünür Reseptörü (SRAGE) Seviyesi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç.Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık tezi olarak 01.02.2019 tarihinde kabul edilmiştir.

| Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı: | Uzmanlık Alanı | İmza: |
|-------------------------------------|--|---|
| Başkan Doç.Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN | İç Hastalıkları Anabilim Dalı |  |
| Üye Dr. Öğr. Üyesi Murat İSPIROĞLU | İç Hastalıkları Anabilim Dalı |  |
| Üye Prof.Dr. Süleyman Serdar KOCA | Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı |  |

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 15 / 02 / 2019

Prof.Dr.Kamile GÜL
Dekan V.

Dekan



Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Sadece meslek hayatıma yönelik değil, hayata dair pek çok güzel bilgi, birikim, donanım ve birçok güzel değerler öğreten, hekimliğin bilim yönünü ayrıyeten sevdiren sevgili hocam Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin'e, asistanlık hayatım boyunca hep pozitif desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e, Dahiliye A.D öğretim üyeleri ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm asistanlık eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında verdiği manevi destek ve yardımlarından dolayı canım eşime, sevgili anneme, babama ve varlıklarıyla neşe ve mutluluk kaynağım olan kızlarıma ve tüm aileme teşekkürler...

Dr. Serdar GÖK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | vi |
| TABLolar LİSTESİ | viii |
| KISALTMALAR LİSTESİ | ix |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. SLE GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Tanım | 3 |
| 2.2. Tarihçe | 3 |
| 2.3. Epidemiyoloji | 4 |
| 2.4. Etyopatogenez | 4 |
| 2.4.1. Genetik Yatkınlık | 9 |
| 2.4.2. Hormonal Faktörler | 9 |
| 2.4.3. Çevresel Faktörler | 10 |
| 2.5. Klinik Bulgular | 10 |
| 2.5.1. Konstitüsyonel Semptomlar | 10 |
| 2.5.2. Cilt Tutulumu | 11 |
| 2.5.2.1. Lupusa Spesifik Lezyonlar: | 11 |
| 2.5.2.1.1. Akut Kutanöz Lupus Eritematozus: | 11 |
| 2.5.2.1.2. Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus: | 11 |
| 2.5.2.1.3. Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus | 11 |
| 2.5.2.2. Lupusa Spesifik Olmayan Lezyonlar | 12 |
| 2.5.3. Kas-İskelet Tutulumu | 13 |
| 2.5.3.1. Artrit: | 13 |
| 2.5.3.2. Osteonekroz: | 13 |
| 2.5.3.3. Miyozit: | 14 |
| 2.5.3.4. Fibromyalji: | 14 |
| 2.5.3.5. Tenosinovit | 14 |
| 2.5.4. Böbrek Tutulumu | 14 |
| 2.5.5. Kardiyovasküler Tutulum | 18 |

| | |
|---|----|
| 2.5.6. Pulmoner Tutulum | 19 |
| 2.5.7. Nöropsikiyatrik Tutulum | 20 |
| 2.5.8. Gastrointestinal Tutulum | 23 |
| 2.5.9. Hematolojik Tutulum | 24 |
| 2.5.10. Vaskülit | 25 |
| 2.5.11. Göz Tutulumu | 26 |
| 2.6. SLE ve Enfeksiyon | 26 |
| 2.7. SLE Sınıflama Kriterleri | 27 |
| 2.8. Aktivasyon İndeksleri | 28 |
| 2.9. Serolojik Testler | 29 |
| 2.10. Tedavi | 31 |
| 2.11. Diğer ve Deneysel Tedavi Seçenekleri | 35 |
| 2.12. Prognoz | 36 |
| 2.13. Sle ve Srage | 37 |
| 2.13.1. Age-Rage Aksı | 39 |
| 2.13.2. sRAGE ya da esRAGE Düzeylerinin Arttığı Hastalıklar/Durumlar | 39 |
| 2.13.3. sRAGE ya da esRAGE Düzeylerinin Azaldığı Hastalıklar/Durumlar | 40 |
| 2.13.4. Hastalık Durumunda Dolaşımdaki AGE Düzeylerinin Değişimi | 40 |
| 2.13.5 sRAGE Bazı Hastalıklarda Azalıp Bazılarında Artarken; esRAGE Neden Bütün Hastalıklarda Azalmaktadır? | 41 |
| 2.13.6. AGE-RAGE Aksı ile İlişkili Hastalıklar için Önerilen Biyomarkerlar | 42 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 44 |
| 3.1. Labaratuvar Ölçümleri: | 44 |
| 3.2. Klinik Ölçümler: | 44 |
| 3.3. Dışlama Kriterleri: | 44 |
| 3.4. İstatiksel Analiz: | 44 |
| 4. BULGULAR | 46 |
| 5. TARTIŞMA | 52 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 54 |
| KAYNAKLAR | 55 |
| EKLER | |

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU HASTALARDA SERUMDA GELİŞMİŞ GLİKASYON ÜRÜNLERİNİN ÇÖZÜNÜR RESEPTÖRÜ (SRAGE) SEVİYESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Serdar GÖK

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ŞUBAT-2019

ÖZET

Giriş: Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) nükleer otoantijenlere karşı antikor oluşumu ile giden otoimmün bir hastalıktır. Etyopatogenezi birçok molekül rol oynamaktadır. Bu nedenle hastalığın patogenezi karmaşıktır ve açık değildir. Bu çalışmamızda, sRAGE düzeyleri ile hastalık özellikleri arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek için SLE'li hastalar ve kontrol grubunda plazma sRAGE düzeylerini araştırmayı planladık.

Yöntem: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğinde takip edilen 18 SLE'li hasta ve SLE'li olmayan 21 kontrol hastası çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cins, hastalık süresi gibi sosyo-demografik özellikler ve klinik özellikleri kaydedildi.

Sonuçlar: SLE'li hastalar ve kontrol gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri çalışıldı. Çalışmamıza 18 SLE hastası (E/K: 1/17) ve kontrol grubu olarak 21 hasta (E/K: 2/19) alındı. SLE'li hastalarda ortalama plazma sRAGE düzeyi sağlıklı kontrol hastalarına kıyasla düşük saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,966$). Çalışmamızda SLE'li hastalarda SLEDAI ile sRAGE düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,628$, $p=0,005$), aynı zamanda aktif hastalık ile pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,695$, $p=0,001$).

Polifarmasi alan, monoterapi alan ve sağlıklı kontrol grubu arasında plazma sRAGE düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,581$, $p=0,617$). Plazma sRAGE düzeyi ve SLE'nin klinik bulgularından malar raş arasında pozitif korelasyon tespit ettik ($r=0,49$, $p=0,03$).

Tartışma: Çalışmamızda SLE'li hastalarda plazma sRAGE düzeyinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu, fakat aktif SLE'li hastalardaki plazma sRAGE düzeyinin inaktif SLE'li hastalardaki plazma sRAGE düzeyinden daha yüksek olduğunu

belirledik. SLE hastalarındaki azalmış sRAGE düzeylerin, bu çözünür reseptörün tüketimi ile açıklanabileceğini öngördük. sRAGE - ligand komplekslerinin kandan dalak ve / veya karaciğer yoluyla elimine edildiği öne sürülmüştür. SLE hastalarındaki sRAGE düzeylerinin alternatif splicing (uçbirleştirme) ve proteinazlarla ayarlanması da mümkündür ve gelecekteki araştırmalarda bu olasılığın netleştirilmesi gerekmektedir. Çalışmamız, SLE'li hastalarda kan sRAGE seviyelerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu başka bir çalışmadan farklılık göstermekteydi. Sessiz SLE'liler ile karşılaştırıldığında kan sRAGE seviyelerinin aktif hastalık sırasında anlamlı şekilde arttığını gösteren bahsedilen çalışma ile benzer sonuçlar ortaya koydu. sRAGE seviyelerinin farklı bulunmasının nedeni hastaların ilaç kullanımı ve hasta sayısının azlığı ile açıklanabilmektedir. Çalışmamızda ve benzer başka bir çalışmada sRAGE düzeyleri ile yaş veya hastalık süresi arasında bir ilişki saptanmadı. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum sRAGE'nin artabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Serum sRAGE'nin tip 2 diyabetli hastalarda nefropatinin ciddiyeti ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. SLE tedavi süresinin sRAGE düzeyine etkili olabileceği söylenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ANA negatif olan SLE hastalarının ANA pozitif hastalarla karşılaştırılabilir sRAGE seviyesine sahip oldukları bildirilmiştir. sRAGE'nin lökosit göçünün potansiyel bir inhibitörü olarak işlev gördüğü ileri sürülmüştür.

Anahtar Sözcükler: SLE (Sistemik Lupus Eritematozus), sRAGE (Serumda Gelişmiş Glikasyon Ürünlerin Çözünür Reseptörü)

Sayfa Sayısı: 77

Danışman: Doç. Dr. Gözde Yıldırım ÇETİN

SOLUBLE RECEPTOR LEVEL OF ADVANCED GLYCATION PRODUCTS IN SERUM IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

(Specialization Thesis)

Dr. Serdar GÖK

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

FEBRUARY-2019

ABSTRACT

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease leading to antibody formation against nuclear autoantigens. Many molecules play a role in etiopathogenesis. The pathogenesis of the disease is therefore complex and unclear. In this study, we planned to investigate plasma sRAGE levels in patients with SLE and control group to evaluate whether there is a relationship between sRAGE levels and disease characteristics.

Methods: In our study, we investigated 18 patients with SLE and 21 kontrol groups who are treated in Kahramanmaraş Sütçü İmam University Rhumatology Polyclinic. Socio-demographic characteristics and clinical features of the patients such as age, sex, duration of disease were recorded.

Results: Demographic, clinical and laboratory features of SLE patients and control groups were studied. The study included 18 patients with SLE (M / F: 1/17) and 21 patients (M / F: 2/19) as control group. The mean plasma sRAGE level in patients with SLE was lower than in healthy controls but not statistically significant ($p = 0.966$). In our study, a positive correlation was found between SLEDAI and sRAGE levels in patients with SLE ($r = 0.628$, $p = 0.005$), and a positive correlation was found with active disease ($r = 0.695$, $p = 0.001$). There was no statistically significant difference in plasma sRAGE levels between polypharmacy, monotherapy area and healthy control group ($p = 0.581$, $p = 0.617$). We found a positive correlation between the plasma sRAGE level and malar rash from the clinical findings of SLE ($r = 0.49$, $p = 0.03$).

Conclusions: In our study, we determined that plasma sRAGE levels in patients with SLE were lower than healthy controls, but plasma sRAGE levels in patients with active SLE

were higher than plasma sRAGE levels in patients with inactive SLE. We predicted that decreased sRAGE levels in patients with SLE may be explained by the consumption of this soluble receptor. sRAGE - ligand complexes were eliminated from the blood by spleen and / or liver. It is also possible to adjust sRAGE levels in SLE patients with alternative splicing and proteinases, and this prospect must be clarified in future research. Our study differed from another study in which blood sRAGE levels were higher than healthy controls in patients with SLE. Compared with silent SLE, blood results showed similar results with sRAGE levels in active disease.

The reason why sRAGE levels are different can be explained by the patients' drug use and the low number of patients. In our study and in a similar study, no correlation was found between sRAGE levels and age or disease duration. There are studies showing that serum sRAGE may increase in patients with renal dysfunction. Another study reported that serum sRAGE may be associated with the severity of nephropathy in patients with type 2 diabetes. It has been suggested that the duration of SLE treatment may also be effective in sRAGE level. In one study, SLE patients with ANA were reported to have comparable sRAGE levels to ANA positive patients. sRAGE has been suggested to function as a potential inhibitor of leukocyte migration.

Keywords: SLE (Systemic Lupus Erythematosus), sRAGE (Soluble Receptor of Advanced Glycation Products in Serum)

Page Number: 77

Advisor: Assoc .Prof. Dr. Gzde Yıldırım ÇETİN

TABLULAR LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2.1: Lupus nefritinde renal biyopsi endikasyonları (ACR 2012 Lupus nefrit kılavuz önerisi). | 16 |
| Tablo 2.2: SLICC 2012 sınıflama kriterleri | 28 |
| Tablo 2.3 : SLEDAI | 29 |
| Tablo 4.1: Çalışma ve kontrol grubunun demografik verileri | 46 |
| Tablo 4.2: SLE'li hastalarda tedavi..... | 46 |
| Tablo 4.3: SLE ve antikorlar (n=18)..... | 47 |
| Tablo 4.4: SLE ve Laboratuvar Parametreleri..... | 47 |
| Tablo 4.5: SLE ve Klinik Bulgular | 47 |
| Tablo 4.6: sRAGE Düzeyleri İle Klinik ve Laboratuvar Parametrelerin Karşılaştırılması | 48 |
| Tablo 4.7: SLE ve Laboratuvar Aktivasyon Parametreleri | 49 |

KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|------------|--|
| SLE | : Sistemik Lupus Eritematozus |
| RAGE | : İleri Glikasyon Ürünleri Reseptörleri |
| HLA | : İnsan Lökosit Antijeni |
| MBL | : Mannoza Bağlayıcı Lektin |
| Fc | : Kristalleşebilen İmmünglobulin Fragmanı |
| IL | : Interlökin |
| C | : Kompleman |
| EBV | : Epstein-Barr Virüsü |
| HTLV | : Human T Lenfotrofik Virüs |
| HIV | : Human Immunodeficiency Virüs |
| Anti dsDNA | : Double-stranded DNA Antikoru |
| U1-RNP | : Ribonükleik Protein |
| TNF | : Tümör Nekroz Faktör |
| CD | : Cluster Designation |
| ALA | : Anti Lenfosit Antikor |
| TGF | : Tümör Growth Factor |
| NK | : Natural Killer |
| IRF | : Interferon Regülatör Faktör |
| ANA | : Anti nükleer antikor |
| Anti-Sm | : Anti Smith Antikor |
| MHC | : Major Histokompatibilite Antikor |
| PGE2 | : Prostaglandin E2 |
| SCLE | : Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus |
| ACR | : American College of Rheumatology |
| WHO | : Lupus Nefriti Dünya Sağlık Örgütü |
| SSS | : Santral Sinir Sistemi |
| NPSLE | : Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus |
| GM-CSF | : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor |
| SLEDAI | : Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi |
| SLICC | : The Systemic Lupus International Collaborating Clinics |
| DHEA | : Dehidroepiandrosteron |
| CTLA4 | : Sitotoksik T Lenfosit Associated Antijen 4 |
| HMGB1 | : Yüksek Hareketlilik Grubu Kutu-1 |

| | |
|--------------|--|
| AGE | : İlerlemiş Glikasyon Son Ürünleri |
| sRAGE | : İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Çözünebilir Reseptörleri |
| TLR-2, TLR-4 | : Toll-Benzeri Reseptörler 2 ve 4 |
| ROS | : Reaktif Oksijen Türleri |
| MMP | : Matrix Metalloproteinaz |
| esRAGE | : Endogeneous Secretory Reseptör For Advanced Glycation And Products |



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) nükleer otoantijenlere karşı antikor oluşumu ile giden otoimmün bir hastalıktır. SLE de birçok organ etkilenir. Etyopatogenezi birçok molekül rol oynamaktadır. Bu nedenle hastalığın patogenezi hala karmaşık olma özelliğindedir ve net değildir. İleri glikasyon ürünleri reseptörü (RAGE) immunglobulin süperfamilyasının multiligand üyesidir. RAGE; nötrofil , makrofaj ve T hücre gibi birçok bağışıklık sistemi hücreleri tarafından üretilmektedir ve birçok ligand sınıfıyla etkileşim halinde bulunur (1,2). Bugüne kadar tanımlanan RAGE ligandları; HMG1 (High mobility group box-1) protein, ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) ve S100/calgranulin ailesidir. AGEs proteinleri, yağ ve nükleik asitlerin oksidatif stres ve hiperglisemi altında glikasyonundan oluşan bir bileşen sınıfı olma özelliğindedir (3).

RAGE'nin AGE'ler yoluyla uyarılması, diyabet ve Alzheimer hastalığı gibi bazı hastalıklara katkıda bulunabilir (4,5). Ek olarak, sadece omurgalılarda ifade edilen 20'den fazla ilişkili kalsiyuma bağlayıcı protein familyası olarak, S100, bir intrasellüler fonksiyon dizisini modüle eder (6,7). İnflamasyon sırasında farklı hücre tiplerinden salınan S100, hastalık aktivitesinin faydalı belirleyicileridir (8,9). S100A8 / A9'un artan serum seviyeleri SLE'deki hastalık aktivite indeksi ile ilişkilidir. S100A8 / A9'un SLE hastalarında daha spesifik bir enfeksiyon belirteci olduğu gösterilmiştir (10). Bunun yanında, HMG1 her yerde eksprese edilen evrimsel korunmuş bir kromozomal proteindir. İntraselüler HMGB1 transkripsiyonel düzenlemeye katılır (11). Ekstraselüler HMGB1; RAGE, toll like reseptör 2 (TLR2) ve toll like reseptör 4 (TLR4) dahil olmak üzere hücre yüzeyi alıcılarına bağlanır. Çalışmalar, HMGB1 ve RAGE arasındaki etkileşimin SLE patogenezi kilit rol oynayan tip 1 interferon üretimiyle sonuçlandığını göstermektedir (12-14). Ek olarak, hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak veya SLE (15,16)' deki bazı organların tutulumu ile ilişkili olan TNF alfa ve IL-6, ekstraselüler HMGB1 (17) ile indüklenebilir RAGE'nin HMGB1'e bağlı olan tüm yanıtları etkilediği belgelenmiştir (18). Dikkat çekici bir şekilde, önceki çalışmalar, HMGB1 seviyelerinin artmasının, lupus hastalığı aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. (19,20).

Tüm bu sonuçlar, HMGB1-RAGE yolunun SLE patogenezi katılabileceği anlamına gelmektedir. RAGE proteinleri, bir N-terminal sinyal peptidi, bir V-tipi immunglobülin benzeri bölge, iki C-tipi immunglobülin benzeri bölge, bir transmembran

bölge ve kısa bir C-terminal intraselüler sitoplazmik kuyruktan oluşur (21). V-tipi bölge, ligand bağlanması için esastır. Böylece MAPK'ler, Rac / Cdc42 ve Jak / STAT'lar dahil olmak üzere çeşitli protein kinazların fosforilasyonuna yol açar ve daha sonra NF-KB yollarını aktive eder (22-24). Reseptörün kesilmiş bir şekli olan sRAGE, yalnızca sitozolik ve transmembran alanlarından yoksun hücre dışı ligand bağlama alanından oluşur. sRAGE, RAGE mRNA'nın alternatif eklenmesi veya metaloproteinaz yoluyla RAGE'nin karboksiterminal kesilmesi ile üretilir (25,26). sRAGE, RAGE ile aynı ligand bağlama özelliğine sahiptir ve HMGB1 de dahil olmak üzere pro-enflamatuar ligandları bağlayarak ve hücre yüzeyi RAGE'ye erişmelerini önleyerek bir tuzak olarak işlev görebilir (27). Ek olarak, Xong ve ark. (28) RAGE'nin plazma zarında homodimerler oluşturduğunu ve dimerizasyonun RAGE sinyalleşmesinde önemli bir adım olduğunu göstermiştir. sRAGE ayrıca RAGE'yi bağlayabilir ve hücrelerin sRAGE ile inkübasyonunu RAGE dimerizasyonunu ve ardından NF-KB yollarının aktivasyonunu inhibe edebilir. Bu nedenle, azalmış sRAGE seviyeleri, RAGE sinyalleşmesinin aktivasyonunu ve artmış enflamasyonu gösterebilir. Şimdiye dek multiple skleroz, primer Sjögren Sendromu ve RA'da serum sRAGE düzeylerinde azalma saptandı (29-31). Dahası, sRAGE uygulamasının terapötik tedavi olarak kullanıldığı birkaç deney hayvanı modelinde gösterilmiştir (32-33). Bütün bu araştırmalar sRAGE'nin kronik enflamatuar hastalıklarda gelecekteki terapötik hedefi temsil edebileceğini göstermektedir. Son zamanlarda yayınlanan sadece bir rapor sRAGE'nin SLE patogeneziindeki rolünü araştırdı ve SLE'li (34) hastalarda serum sRAGE düzeylerinin arttığını gösterdi (34) ancak bu sonuçlar düşük vaka sayısı nedeniyle öncü sonuç olma özelliğindedir (n = 10). SLE hastalarının daha büyük bir kohortu ile daha fazla araştırma yapılması, sRAGE'nin SLE patogeneziindeki potansiyel rolünü belirlemek için değerlidir. Bu çalışmada, sRAGE düzeyleri ile hastalık özellikleri arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek için SLE'li 18 hastada plazma sRAGE düzeylerini ve 21 kontrol grubunu araştırdık.

2. SLE GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Sistemik lupus eritematozus, hücre çekirdek komponentlerine, sitoplazmik ve hücre membranı antijenine karşı antikor oluşumu ile karakterize, tutulan organların kapillerlerinde immunkomplekslerin ve patojen otoantikorların birikmesiyle meydana gelen ve bunun sonucunda ortaya çıkan bulgularla seyreden, alevlenme ve remisyon dönemleri olan otoimmün sistemik bir hastalıktır. Farklı klinik ve laboratuvar özelliklerinin bir arada görülebildiği, değişken seyir ve prognoz ile karakterize, multisistemik, otoimmün, inflamatuvar bir bağ doku hastalığıdır. SLE ye yatkınlıkta, genetik ve çevresel faktörlerin rolü bilinmektedir.

Preklinik dönem semptomun bulunmadığı, sadece otoantikor pozitifliğinin mevcut olduğu dönemdir. Hastalığın seyri sırasında klinik ve komorbiditelerin ortaya çıktığı dönemler birbirini takip eder. Multiorgan tutulumundan dolayı geniş bir klinik yelpaze izlenmektedir.

Birçok hasta rölatif iyilik dönemlerinin arasında alevlenmeler yaşar fakat kalıcı tam remisyonlar (tedavisiz yakınmalarının olmaması) nadir görülmektedir. Etkilenen bölgeler cilt, kas iskelet sistemi, kardiyopulmoner sistem, nörolojik sistem, hematolojik sistem, gastrointestinal sistem, renal sistemdir. Hastalığın ilk 10 yılında mortal nedenler arasında en çok nefrit ve enfeksiyon sayılabilir. SLE’de çoğunlukla en önemli bulgu nefrittir.

Tedavinin şekillenmesinde organ tutulumlarının özellikle nefrit mevcudiyeti önem arz etmektedir.

2.2. Tarihçe

SLE tarihçesi;

- Klasik Dönem: Deri tutulumunun tariflendiği dönem
- Neoklasik Dönem: Hastalığın sistemik tutulumunun tanımlandığı dönem,
- Modern Dönem: Lupus eritematozus hücresinin bulunduğu dönem şeklinde ayrılabilir

Şimdiki dönem ise altta yatan immünolojik intoleransı, çeşitli hücre biyoloji ve moleküler tetkiklerle temellendirmeye çalıştığımız postmodern lupus dönemi olarak tanımlanabilir (35).

SLE'nin cilt tutulumu, ilk kez 1851 tarihinde Cazenava tarafından tanımlanmış, 1872 tarihinde Kaposi tarafından bazı hastalarda, cilt tutulumuna ek olarak kalp ve böbrek tutulumu gibi sistemik tutulumdan bahsedilmiştir.

Klemperer tarafından, lupusun bir kollajen doku hastalığı olduğu belirtilmiş, 1930 lu yılların başında, Alman literatüründe Klinge lupusun kollajen doku hastalığı olduğunu kesin olarak ispatlamıştır.

1957 yılında, Holman ve Kunkel tarafından, immunfloresan teknik ile nükleer partiküllere karşı direk otoantikolar belirlenmiştir. 1957 den bu yana lupusta kendisine karşı otoantikör geliştirilen, 30'dan fazla nükleer antijen belirtilmiştir (35).

2.3. Epidemiyoloji

SLE prevalansı, ülkelere göre değişim göstermektedir. SLE'nin Amerika Birleşik Devletler'inde prevalansı 100.000'de 15–50 civarındadır. Etnik köken olarak, en çok Afroamerikalılarda izlenir. Genetik, çevresel, hormonal faktörler ve kimyasal maddeler de hastalık sürecini tetikleyen diğer nedenlerdir. Hastaların % 90'ı nı doğurgan çağdaki kadınlar oluşturmaktadır (36). Hastalık kentsel bölgelerde daha sık görülmektedir. Farklı toplumlarda ve farklı etnisitelere sahip popülasyonlarda yapılan insidans ve prevalans çalışmaları, farklı sonuçlara sebebiyet vermektedir. Örneğin, San Francisco'da beyaz kadınlarda SLE prevalansı, 100.000'de 90,5 iken, zenci kadınlarda 100.000'de 280 şeklindedir. İsveçte, kadınlarda SLE insidansı her yıl 100.000'de 5,4 iken, erkeklerde bu oran 100.000'de 1 olarak saptanmıştır (35). İtalya kuzeylerinde, SLE prevalansı 100.000'de 57,9 ve insidansı 2000 yılında 100.000'de 2,01 ve 2001 yılında 100.000'de 1,15 ve 2002 yılında 100.000'de 2,6 oranında bulunmuştur. Hastalık kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 9 kat fazla görülmektedir (36,37).

2.4. Etyopatogenez

SLE'nin etyopatogenezi, tam olarak bilinmemektedir, multifaktöryeldir. Genetik, hormonal, immunolojik ve çevresel faktörler etyolojide rol oynamaktadır. Genetik faktörler, SLE'de önemli bir yer teşkil eder. Monozigot ikizlerde gösterilen konkordans, % 24 ila % 69 oranındayken, dizigotik ikizlerde bu oran, yapılan çeşitli çalışmalarda, % 2 ila % 9 oranında değişmektedir (38).

SLE, multigenetik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Multipl normal genlerin, allelleri, anormal immun yanıtı küçük oranda katkı sağlamaktadır. Hastalığın ortaya

çıkması yeterli şartların bir araya gelmesine bağlıdır. Predispozan bazı genler; HLA bölgesinde (HLA Klas2 DR ve DQ genleri ve C2 ve C4'ü kodlayan HLA Klas3 genleri) lokalizedir. Erken kompleman komponentlerinin (C1q, C2, C4) homozigot defektlerine ve mannoz bağlayıcı lektin (MBL) geninde oluşan polimorfizmler sonucunda meydana gelen varyant alellere sahip olanlarda SLE ortaya çıkma riski artmıştır (36). Non HLA gen/genomik bölgeler SLE ile alakalıdır. C1q homozigot eksikliği % 90 oranında SLE ye neden olur. MBL ekzon 1 ve promoter bölgedeki polimorfizmler, düşük MBL düzeyine neden olur. Bazı çalışmalarda, birçok farklı populasyondan, farklı etnik kökenlere sahip insanlar karşılaştırıldığında; SLE ortaya çıkma riskinin artış gösterdiği görülmüştür. FcγammaIIA ve FcγgammaIIIA reseptörlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmler SLE gelişmesine eğilim oluşturur. İnterlökin (IL10) immunregulator bir sitokin olup, B hücre aktivasyonunu, proliferasyonunu, diferansiyasyonunu ve immunglobulin salgısını stimüle eder, monosit ve dendritik hücrelerin çalışmasını engeller.

SLE'li hastalarda serum IL10 seviyesi yükselmiştir. SLE'de artmış IL10 düzeyi, çeşitli promoter polimorfizmleri ile alakalıdır (39). Hormonal nedenler de önemli faktörlerdendir. SLE'nin kadınlarda daha çok görülmesi hormonlarla alakalıdır. Östrojen içeren oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda, SLE gelişme insidansı 2 kat artmıştır. Östrodiol T ve B lenfositlerdeki reseptörlere bağlanır, onların aktive eder ve yaşam süresini arttırır. Bu da, immun yanıtın uzamasına sebep olur. Üreme döneminde SLE görülme sıklığı bakımından kadın/erkek oranının 9/1 olması gözlemlenirse; hormonal faktörlerin etken olduğu düşünülebilir. SLE'nin, seks kromozomlarına bağlı genetik geçişi olmaması sebebiyle, bu durum X kromozumuna bağlanmamaktadır (36). Prolaktin seviyesi, SLE'li bazı hastalarda artmıştır ve hastalık şiddetini arttırabilir (39).

Seks hormon metabolizması, bazı SLE'li hastalarda anormal olabilmektedir. Testosteron, SLE'li erkek ve kadın hastalarda normalden daha hızlı metabolize olduğu; kadınlarda östrodiol ve östrojen metabolitleri, kanda daha uzun süre kaldığı bildirilmiştir (40).

Birçok çevresel faktörün SLE gelişimini etkileyebileceği ortaya atılmıştır. Ultraviyole ışına maruz kalmak, % 70 oranında SLE'nin aktivasyonuna sebep olabilir. Çeşitli infeksiyonlarda, bağışıklık yanıtını (antikorlar ve aktive T lenfositlerle aracılığıyla) uyarır. EBV, HTLV-1 ve HIV virüslerinin de, SLE gelişmesine neden olabileceği söylenmiştir (36,38).

Bazı besinsel faktörler, etyolojide rol oynamaktadır. Aromatik aminoasitler (Lcanavanine) içeren bazı sebzeler immunstimulatördür. SLE'li farelerin kalori ve yağ

alımını azaltılıp; eicosapentaenoic acid (balık yağı) gibi, omega 3 doymamış yağların fazla oranda verilmesi, hastalıktan korumada etkili olmuştur. SLE'li hastalarda, diyetin etkisi kesin değildir, fakat bu aromatik aminoasitler taşıyan sebzelerin, fazla kalori ve satüre yağ alımının azaltılması önerilebilir. Saç boyları, ruj kullanımı, kalıcı saç dalgası yapan solusyonlarının, bazı çalışmalarda, SLE riskini arttırdığı gözlenmiş, fakat daha sonraki yeni çalışmalarla destek bulmamıştır (39).

İlaçlar da lupus gelişmesine neden olabilir. Prokainamid, hidralazin, izoniazid, hidantoin, klorpromazin, metildopa, D-penisilamin, minosiklin, tümör nekrozis faktör alfaya karşı antikolar, interferon alfa sayılabilir. İlaç ilişkili bu hastalık, gerçek SLE' ile tam olarak benzerlik göstermemektedir. İlaç ilişkili lupus, primer olarak artrit, serozit, halsizlik, düşük düzeyde ateş ile karakterizedir; nefrit ve santral sinir sistemi tutulumu nadirdir. İlaç bırakıldıktan birkaç hafta sonra, klinik bulgular düzelir ve ilaç tekrar başlanmadıkça tekrar etmez.

Bu hastalarda, antinükleer antikor pozitifliği vardır fakat yüksek titrede antidsDNA pozitifliği ve belirgin kompleman düşüklüğü olmayabilir. Histonlara karşı antikolar, ilaç ilişkili lupusta sıklıkla tespit edilir, aynı zamanda bu antikolar SLE'de de gözlenebilir (39,40).

Şüpheli genler ve tetikleyici çevresel etkenlerin etkileşmesi sonucunda patojenik otoantikolar ve immun kompleksler ortaya çıkar. Çevresel etmenlerin etkisi ile hücrelerde gelişen apoptozis, aktivasyon, hücre ölümü nedeniyle birçok self antijen salınır (nükleozom, U1 RNP, Ro/SSA gibi...). Normalde de self moleküle karşı, antikor üretilir. Fakat bunlar; çoğunlukla IgM tipinde, self antijenlere karşı düşük afiniteye sahiptir. Fakat patojenik otoantikolar; IgG tipindedir, self antijenlere karşı yüksek afiniteye sahiptir, kısıtlı özgüllüğü vardır. Aynı şekilde immun komplekslerin bazıları daha patojeniktir. İmmun komplekslerin sayısı ve boyutları çok önemlidir. Büyük immun kompleksler, mononükleer fagositik sistem tarafından kolaylıkla ortadan kaldırılır, küçük immun kompleksler idrarla dışarı atılır, fakat orta büyüklükteki immun kompleksler, bu mekanizmalardan kurtularak dokuya penetre olur ve defekte sebep olur. Fazla miktarda immunkompleks varsa, bunların ayıklanması da zorlaşır. Bazı immun kompleksler çeşitli dokulara ilgisi fazladır. Bu katyonik yapılarından veya kapsadıkları otoantikoların, direk doku komponentlerine karşı olmasından ötürüdür. Ayrıca; genetik veya kazanılmış olan bazı nedenlerden ötürü immunkompleks temizlenmesinde ve katabolizmasında defekt vardır. Temizlenemeyen immun kompleksler uzun süre kalarak, dokuda hasarlanma meydana getirir ve kendine yönelik antijenlerin üretimine neden olur (39,40). Apoptotik

hücre ölümü, apoptozisle ölen hücrelerin ortamdan uzaklaştırılması, normal doku hemostazisinin sürmesi, inflamasyonun rezolusyonu için gerekli bir süreçtir (41).

Apoptozisteki eksiklikler, sistemik otoimmünite ile alakalıdır. Çeşitli gen mutasyonları sebebiyle, apoptozisin indüksiyon ve regülasyonundaki noksanlıklar (Fas reseptör ve onun ligandı, bcl2 gen ailesi mutasyonları, IL2 ve reseptörü defektleri, TNF ailesinin üyesi Blyş aşırı ekspresyonu gibi) lupus benzeri klinik tabloya sebep olabilmektedir (42).

B hücreler: Bağışık yanıt gelişiminde ve otoimmünitede etkilidir. B hücreleri, antijen sunan hücreleri, T hücre fonksiyonlarını, sitokin üretimini ve daha önceden diğer hücre tiplerine kısıtlı olduğu düşünülen reseptör-ligand çiftlerinin (CD154=CD40 Ligand-CD40 gibi) ekspresyonunu ayarlar. T ve B hücre hiperaktivitesi mevcuttur. Bu yanıtları denetleyecek birçok immün düzenleyici sistemde, eksiklik mevcuttur. SLE'li hastalarda periferik kanda, B hücrelerden sentezlenen immunglobulin düzeyinde elli katın üzerinde artış bulunmaktadır. Çeşitli olgunlaşma aşamalarında olan, B hücresi sayısında artış vardır. Üretilen immunglobulinler, çok sayıda kendi antijenlerine karşı otoreaktiftir ve bazıları patojenik olabilmektedir. B hücreler, poliklonal olarak aktive olurlar. Bazı B hücreleri, spesifik antijenler tarafından aktive edilebilir. Her hastada var olan, genetik alt yapıya bağlı olarak sınırlı seviyede otoantikolar oluşabilmektedir. IL10, IL6 gibi bazı sitokinlerin artmış seviyeleri B hücre hiperfonksiyonuna sebep olabilir (39).

T hücresi fonksiyonlarındaki anormallikler, SLE'de önemli role sahiptir. Aktif SLE'li hastaların çoğunda T hücrelerinin toplam sayısı azalma göstermiştir. Bunun nedeni antilenfosit antikoları (ALA) olabilmektedir. Yüksek ALA seviyesi ile lenfopeni ve hastalık derecesi arasında güçlü bir korelasyon vardır. SLE'li hastalarda artmış CD4+ ve azalmış CD8+ T hücre disfonksiyonu ile karakterize, pan-T hücre disfonksiyonu bulunmaktadır. Naturel killer (NK) hücre fonksiyonu da sorunludur, T hücrelerinde kalitatif ve kantitatif anormallikler bulunmaktadır. Protein kinaz A1 ve A2 izoenzimlerindeki, defektlere bağlı olarak artmış bulunan kalsiyum akımına bağlı olarak, yüzey aktivasyon sinyallerine yanıt artmıştır. Bilinmeyen bir nedenle, çeşitli farklı yüzey fenotiplerine sahip (CD4-, CD8+ gibi) T hücreler, otoantikoların baskılanması yerine, oluşumuna yardımcı olur. IL2, IFN γ , IL10, TGF β gibi sitokinlerde kantitatif anormallikler, aberan hücre fonksiyonunda önemlidir; fakat bu anormalliğin primer mi, sekonder mi olduğu tam olarak belli değildir. Bütün bu anormallikler, bazı otoreaktif hücrelerde apoptozise karşı direnç meydana getirirken, diğer lenfositlerde artmış apoptozise sebep olarak otoantijenlerin salınmasına sebep olur. SLE'de fagositik

hücrelerin birçok tipi, immun komplekslere efektif olarak bağlanamazlar. Hastalarda immun regülasyon defektiftir. Hücre yüzeyindeki Fcγ reseptörlerinin zayıf çalışması, düşük kompleman düzeyi nedeniyle immun komplekslerin temizlenmesi azalmıştır. Supresor T hücreler ve NK hücreler; aktive T ve B hücrelerinin downregülasyonunda yetersizdir (39).

Etyopatogeneze yönelik mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi, benzer hastalıkların ayırıcı tanılarının daha iyi yapılmasına ve yeni tedavi modalitelerinin ortaya konulmasına katkı sağlayacaktır. Nükleer protein bileşenlerine karşı yüksek titrede otoantikörlerin mevcudiyeti, dolaşımda immün kompleks olması ve komplemanların tüketimi hastalığın temel patogenezedir. Patogeneze yönelik ortaya atılan teorilerden biri SLE'nin apoptotik hücrelerin klirensindeki bozukluğa bağlı ortaya çıktığı varsayımdır. Otoantijenler hem nekrotik hem de apoptotik hücrelerden salıverilmektedir. Bu hipoteze göre apoptotik hücrelerin klirensindeki yetersizlik ve bunların makrofajlar tarafından uygunsuz şekilde alınması ve T ve B hücrelere sunulmasıyla gelişen otoimmün süreç hastalığın ortaya çıkmasında sorumlu bulunmaktadır (43). Bununla ilgili ileri çalışmalar apoptotik yapıların temizlenmesindeki defektleri ortaya çıkarmaya çalışmıştır. Kompleman eksiklikleri, makrofaj fonksiyonlarındaki bozukluklar ve antijenlerin bağışıklık sisteme sunumundaki olası patolojiler üzerinde durulmuştur.

Sonuçta immün toleransın kaybı, antijenik yükte artış meydana gelmesi, aşırı yardımcı T hücre fonksiyonu, defektif B hücre baskılanması ve Th1'in Th2 immün yanıtı kayması B hücre hiperreaktivitesine ve patolojik antikörlerin oluşmasına sebep olmaktadır.

Lupus patogenezinde sitokinlerin önemli yer tuttuğu varsayılmaktadır. Yapılan çalışmalar, hastalarda tip-1 interferon yolunun aşırı aktivasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Hastalıkta genetik risk faktörü olarak öngörülen Interferon regülatuar faktör 5'in (IRF5) artmış üretimi de gösterilmiştir (44).

Güneş ışığına maruziyet ve bazı ilaçların hastalığı tetiklediği bilinse de hastalığın ortaya çıkış süreci net bir şekilde ispatlanmış değildir ve kompleks bir genetik proses olduğu varsayılmaktadır. SLE ve antifosfolipid sendromlu hastalarda, otoantikörlerin hastalığın klinik olarak ortaya çıkmasından yıllar önce var olduğu tespit edilmiştir. SLE klinik bulgularının ortaya çıkmasından ortalama 2,7 yıl önce anti-DNA antikörlerinin meydana geldiği bulunmuştur. Antinükleer antikörlerin (ANA), anti-DNA antikörlerinden daha önce var olduğu, ANA alt tiplerinden olan anti-Sm ve anti-RNP antikörlerin hastalık ortaya çıkışından hemen önce pozitifleştiği bildirilmiştir (45,46).

Bu çalışmalar otoantikör mevcudiyetinin hastalık gelişimi için tek başına yeterli olmadığını, genetik ve çevresel unsurların da hastalık ortaya çıkışında etkili olabileceğini ıspatlamaktadır. Aşağıda hastalık gelişiminden sorumlu olabilecek faktörler özetlenmiştir:

2.4.1. Genetik Yatkinlık

SLE, birinci derece akrabalar arasında daha sık olup güçlü bir ailesel yatkinlık göstermektedir. Hastalığın temelinde kompleks genetik hastalıklar ve çevresel faktörler bulunur. Monozigot ikizlerde SLE uyumu bulunması, birinci derece akrabalarda SLE oranında artış bulunması ve kardeşler arasında SLE görülme oranındaki artış; hastalığın polijenik kalıtımı olduğuna dair ipuçları verir. Hastalığa yatkinlık oluşturduğu varsayılan birçok gen gösterilmiştir (47).

Genetik bileşenlerden MHC genleri, insanda SLE oluşmasında en çok üzerinde durulan genlerdir. Popülasyon çalışmaları SLE'ye yatkinlıkta HLA klas II gen polimorfizmlerinin etkili bulunduğuna işaret etmiştir. HLA-DR2 ve DR3'ün SLE ile alakalı olduğu değişik etnik gruplarda ortak bir bulgu olarak tespit edilmiştir. Hastalığın meydana gelmesinde rölatif riski 2-5 kat oranında arttırmaktadır. HLA klas II genleri ile bazı otoantikörlerin (anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNP ve anti-DNA antikörleri) alakalı bulunduğu gösterilmiştir (47).

MHC klas III gen bölgesinde konjenital kompleman defektleri de hastalığa yatkinlık oluşturmaktadır. Özellikle de C2 ve C4'ü kodlayan klas III genleri bazı etnik gruplarda SLE gelişmesinde önem arz etmektedir. Ayrıca SLE gelişimi C1q, C1 R/S, C2, C4 konjenital defektleri ve C3 polimorfizmleri ile de alakalıdır (47). Sonuç olarak SLE kalıtımından sorumlu bütün genler henüz tam ve kesin olarak açığa çıkmamıştır. Değişik yatkinlık genlerinin bir arada olması, hastalığın oluşma riskini daha çok arttırmaktadır (48).

2.4.2. Hormonal Faktörler

SLE'nin kadınlarda erkeklere göre çok daha sık görülmesi ve gebelikte veya postpartum dönemde hastalığın ekserbasyonu hormonal faktörlerin etkili olduğuna işaret eder (48). Östrojenler B hücreleri tarafından antikör yapımını ve T hücrelerinin antijenik stimulusa cevaplarını artırır, dolaşan immün komplekslerin klirensinde azalma meydana getirir, immün cevabı SLE için karakteristik olan Th2 tipine çevriminde rol oynarlar. Androjenler ise hem Th1, hem de Th2 tipi bağışıklık cevabını inhibe edici etkiye sahiptir. SLE'li erkeklerde hormonal örnek (16 α hidroksiestron ve prolaktin düzeyleri) kadınlarınkine benzerlik arz etmektedir (48).

2.4.3. Çevresel Faktörler

Genetik ve hormonal etmenler SLE ye eğilim oluştursa da, hastalığın başlangıcı birçok çevresel stimulus ve kimyasallar [ultraviöle (UV) ışığı, ilaçlar], diyet faktörleri ve enfeksiyöz etmenler (bakteriyel endotoksinler, retrovirüsler) gibi eksojen nedenlere bağlıdır (47).

2.5. Klinik Bulgular

Klinik bulgular yapısal olabilir (genel halsizlik, yorgunluk gibi) veya cilt ve müköz membranlar, eklemler, böbrek, beyin, seröz membranlar, akciğer, kalp ve bazen gastrointestinal sistem gibi çeşitli organ sistemlerindeki inflamasyonun yansımasının sonucunda meydana gelebilir. Organlar tek tek ya da beraber tutulabilir.

2.5.1. Konstitüsyonel Semptomlar

Ateş, kilo kaybı, halsizlik, aşırı yorgunluk, güçsüzlük gibi genel semptomlar SLE'deki gözlemlenen nonspesifik belirtilerdir. Bu belirtiler klinisyene SLE tanısı koydurtmaz, çünkü bunlar fibromiyalji veya infeksiyon gelişimi sırasında da ortaya çıkmaktadır. Ateş; aktif hastalığa bağlı olabileceği gibi infeksiyonlarla da ilişkilendirilebilir. SLE deki ateş, ilginç klinik bir problem oluşturmaktadır. Birçok hastada hastalıklarının gidişatı boyunca ateş ekserbasyon bulgusu olarak meydana gelir. Ayrıyeten lupuslu hastaların infeksiyona yatkınlıkları da bulunmaktadır. Bu olay, hastalıktan ölümlerin büyük bir kısmını meydana getirir. Tüm bunların dışında, ilaca veya maligniteye bağlı ateşi de kapsayan, ateşin diğer sebepleri de akılda tutulmalıdır.

SLE'de hastalığın kendisine bağlı olan ateş; genellikle polimorfonükleer lökositler, monosit ve makrofajlardan salınan endojen pirojenlerle ilişkilendirilebilir. Bunlar; interlökin (IL) 1, 2, 6, interferon ve araşidonik asit metabolitleridir. IL1, araşidonik asit ve dolayısıyla prostoglandin (PGE2) salınımına sebep olur ve PGE2 hipotalamik termoregülatör merkezde direkt olarak pirojenik etki gösterir (49). Yapılan farklı çalışmalarda kilo kaybı gözlenmiştir. Kilo alınması ise; genellikle nefrotik sendrom, asit, kullanılan trisiklik antidepresan ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olabilir (49).

Keyifsizlik hissi ve yorgunluk, genellikle hastalık aktif iken gözlenir. Hastalar, genellikle yorgun olduklarından bahseder. Ateş, anemi, inflamasyon yanısıra depresyon, fibromiyalji, emosyonel stresler bu durumu meydana getirebilir (49).

2.5.2. Cilt Tutulumu

2.5.2.1. Lupusa Spesifik Lezyonlar:

2.5.2.1.1. Akut Kutanöz Lupus Eritematozus:

Hastalığın herhangi bir döneminde, geçici de olsa cilt tutulumu saptanabilir. Cilt değerlendirilmesinde malar raş, diskoid raş, raynaud fenomeni, akral siyanoz, periungual eritem, livedo retikularis ve gövde veya ekstremitelerdeki makulopapuler raşlar araştırılmalıdır. Bunların içinden SLE ile en güçlü ilişkisi olan lezyon; malar raştır (35). SLE'nin en iyi tanımlanan deri bulgusu, eritematöz, deriden yükseltili, kaşıntılı ya da ağrılı, malar dağılım gösteren ve genellikle gün ışığına maruziyetle artış gösteren, akut şekilde ortaya çıkan "kelebek" raştır. Raş günler ve haftalar boyunca sürebilir. Varlığı SLE tanısını kolaylaştırır ve sıklıkla hastalığın diğer inflamatuvar belirtilerine eşlik eder. Klasik kelebek tarzı malar eritem, hastaların sadece 1/3'ünde izlenirken, gövdenin üst kısmındaki yama tarzında makulopapüler raş ve güneşe maruz kalan boyun kol ve bacakların ekstansör yüzeyleri gibi alanlarda izlenen raşlar daha fazladır (50). Diğer deri lezyonları; jeneralize eritemli ve büllöz lezyonlar şeklindedir. Büllöz lezyonlara SLE de sık rastlanmaz, histolojik yapıları immun komplekslerin başlattığı ve bu lezyonları diğer primer vezikobüllöz hastalıklardan ayıran akut inflamasyon ile karakterizedir (51). SLE hastalarında %50'den fazla fotosensivite bulunmaktadır.

2.5.2.1.2. Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus:

Subakut kutanöz lupus eritematozus (SCLE) fikse ve sikatrize olmayan, alevlenen ve tekrarlama eğilimi gösteren, farklı kutanöz lezyonları düşündürür. Bu nedenle bu lezyonlar, aktif lupusun belirgin malar raşı ile çoğunlukla skara sebebiyet veren kronik hastalığın lezyonları ortasındadır. Bu lezyonlar genellikle güneşin temas ettiği yerlerde meydana gelirler ve yayılabilirler. Antinükleer antikor (ANA) negatif lupuslu çoğu hastada, SCLE'nin annüler lezyonları izlenmiştir.

SCLE'li hastalarda cilt bulguları daha dirençli olmakla birlikte, genel olarak prognoz akut kutanöz lezyonu bulunan hastalardan çoğunlukla daha iyi olma eğilimindedir.

2.5.2.1.3. Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus

Diskoid lezyonlar, herhangi bir sistemik bulgunun yokluğunda oluşabilen veya SLE'nin bulgusu olarak ortaya çıkabilen kronik kutanöz lezyonlardır. Bu lezyonlar genellikle eritematöz papüller veya plaklar şeklinde başlangıç gösterirler. Hipopigmente santral bölgeyle kalın ve yapışık hale gelebilirler. Lezyonlar ilerlerken santral atrofiyle

beraber skarlaşmanın gelişmesiyle foliküler tıkaç meydana gelir. SCLE ve diskoid deri lezyonları arasındaki patolojik farklılığın temelinde bu lezyonların meydana gelmesinde farklı patogenetik süreçler yatmaktadır. Antikor-aracılı sitotoksikite SCLE lezyonlarının oluşmasına sebebiyet vermekte iken, kronik kutanöz lezyonlar T-hücre aracılı sitotoksikiteden temel alırlar (52).

SLE'de en çok tespit edilen cilt lezyonları; % 40 oranında malar raş, % 24 oranında alopesi, % 19 oranında oral ülserlerdir. Klasik kelebek benzeri malar eritem, hastaların sadece 1/3'ünde gözlemlenirken gövde üzerindeki yamasal makulopapüler raş ve güneşle temas eden boyun kol ve bacakların ekstansör yüzeyleri gibi bölgelerde gözlemlenen raşlara daha çok rastlanmaktadır (50). Bazı hastalarda diskoid lezyonlar oluşur ve daha çok inflamatuvar olma eğilimindedir ve skar bırakmaktadır. Subakut kutanöz lezyonlar ciltte kötü etki meydana getirir ve özellikle yüzde oluşan lezyonlar tedaviye dirençlidir.

SLE ilişkili lezyonları sınıflandırılması için Gilliam Klasifikasyon Sistemi kullanılabilir. Bu sınıflandırma sisteminde lezyonlar; SLE için histopatolojik olarak spesifik ve spesifik olmayan lezyonlar olarak, 2 ana başlıkta değerlendirilebilir (53). Hastalığın herhangi bir döneminde cilt bulgularının görülme oranı % 70'in üzerinde olabilmektedir (54).

Alopesi; kısmen saçlı derideki inflamatuvar değişikliklere bağlı olarak gelişebilmektedir. Saç tellerinde incelme hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilebileceği gibi; kullanılan kortikosteroidler, siklofosfamid, azatioprin gibi ilaçların yan etkisine bağlı olarak da gelişebilir. Bunun ayrımını yapmak çok güç olabilmektedir (35). Subakut kutanöz lupusun, annuler lezyonları genellikle daha hafif bir şekilde karşımıza çıkar (35). Ultraviyole ışınların dermal, epidermal bileşenleri etkilemesi sonucunda apoptozis artar, adezyon moleküllerinin salınımı artar ve büyük olasılıkla fotosensitivite; o bölgedeki lenfositlerin artmış reaktivitesine bağlı olabilmektedir (35).

2.5.2.2. Lupusa Spesifik Olmayan Lezyonlar

1. Pannikülit, SLE'nin nadir bir deri bulgusudur. Lezyon sert nodül olarak ortaya çıkar.
2. Alopesi, SLE'nin sık bir bulgusudur. Saç kaybı yaygın ya da parçalar şeklinde olabilmektedir. Bu, hastalığın ekserbasyonu ile beraber olabilir.
3. Ürtikeryal lezyonlar
4. Vaskülit
5. Livedo retikularis

6. Oral lezyonlar

7. İlişkili deri durumları (psöriyazis, liken planus, porfiri)

2.5.3. Kas-İskelet Tutulumu

2.5.3.1. Artrit:

Artraljiler ya da artrit in ikisi de SLE'nin en çok ortaya çıkış bulgularını oluştururlar (55,56). Akut artrit herhangi bir eklemi tutmakla birlikte, tipik olarak küçük el eklemlerinde, el bilekleri ve dizlerde tutulum olmaktadır. Birçok hastada simetrik ve periyodik poliartrit bulunmaktadır. Eklem deformiteleri sadece %10 oranında izlenmektedir. Radyografi ile gösterilebilen erozyon mevcudiyeti seyrek; erozyon mevcut ise romatoid artrit gibi lupus harici inflamatuvar artropatiler akla gelmelidir.

SLE'de genellikle hafiften ciddiye kadar değişen özellikte, intermittan poliartrit gözlemlenebilmektedir. Eklemlerde hassasiyet, yumuşak doku şişliği bulunur. El ve ayaklarda deformiteler bulunur (36). Romatoid artritten farklı özelliği, eroziv olmamasıdır. Ellerde ulnar deviasyon ve kuğu boynu deformitesi, eklem dışı sebeplere bağlı olarak görülebilmektedir. Artrit ve artralji gezici tarzdadır ve genellikle 24–48 saatte düzelmeye göstermektedir. Genelde, asimetrik tutulum bulunmaktadır. Ayak bileği dirsek, omuz, kalça tutulumu pek az görülmektedir. Sabah tutukluğu dakikalar sürecektir niteliktedir. SLE'de monoartikuler tutulum mevcutsa mutlaka septik artrit araştırılmalıdır. Sinovyal sıvı analizi yön verebilir (57). Direk grafide görülen lezyonlar, genelde geç lezyonlardır (57). SLE hastalarında el eklemlerinin artrit, yumuşak doku patolojileri (kapsüller şişme, ödematöz ve proliferatif tenosinovit, sinovyal hipertrofi) ve kemik değişiklikleri (konvansiyonel grafilerle gözden kaçabilen lezyonlar gibi...), magnetik rezonans görüntüleme de daha net izlenir (58).

2.5.3.2. Osteonekroz:

SLE'nin ileri basamaklarında meydana gelen akut eklem ağrısı ve sıklıkla kalça gibi birkaç alana spesifik olması, osteonekroz varlığına işaret eder. Osteonekroz (aseptik, avasküler, iskemik nekroz), SLE'li hastalarda en sık femur, humerus başı, tibia platosunda izlenir. Görülme sıklığı; % 5 ila 10 arasında değişmektedir. Genelde steroid kullanımına sekonder oluşur. Diğer sebepler Raynaud's fenomeni, küçük damar vaskülit, yağ embolisi, antifosfolipid sendromudur. Vücuttaki birçok eklem için tutulum bildirilmiştir. Kalça en çok tutulan eklemdir. Tipik olarak hastalıklarının gidişatı süresinde yüksek doz kortikosteroid uygulaması söz konusudur.

2.5.3.3. Miyozit:

SLE'li hastalarda kas ağrısı ya da güçsüzlük bulunabilmektedir. Miyaljinin doğası çoğu zaman net değildir. Hastalarda klinik olarak kas güçsüzlüğü, artmış kreatin kinaz düzeyi ve kas biyopsisinde tespit edilmiş nekroz ve inflamasyonla karakterize miyozit bulunabilir. Fizik muayenede artritin bulunduğu durumlarda eklem inflamasyonuna ikincil olarak ortaya çıkabilir. Miyozit olmaksızın myalji olabilir. Glukokortikoidler ve antimalaryal ilaçların yan etkisi olarak da, kas güçsüzlüğü izlenebilir, bu durumun aktif hastalıktan ayırt edilmesi önemlidir. Ayrıca SLE'li hastalarda gerçek kas inflamasyonu da oluşabilmektedir.

2.5.3.4. Fibromyalji:

SLE'li hastalarda kas-iskelet şikayetlerinin ayırıcı tanısında, bu hasta popülasyonunda çok sık gözlenen fibromiyalji de akla gelmelidir. Fibromiyaljide hassas noktalar vardır. Gerçek inflamatuvar artrit yoktur. Kas güçsüzlüğü yoktur. Bu şekilde gerçek artrit ve miyozitten ayırt edilebilir.

2.5.3.5. Tenosinovit

2.5.4. Böbrek Tutulumu

Lupus nefriti, SLE'nin en önemli klinik antitelelerindedir. Hastalığın ilk dekadında, infeksiyon ve nefrit en önemli mortalite nedenleridir. Hastalığın ilk 10 yılında en sık mortaliteye yol açan nedenlerin başında nefrit ve enfeksiyon olduğu için SLE'de en ciddi bulgu nefrittir. İleri nefrotik sendrom veya renal yetmezlik ortaya çıkmadığı sürece asemptomatik süreç olduğu için SLE düşünülen hastada idrar analizi çok önemlidir.

Renal hastalık insidansı, erkek ve kadın hastalarda eşittir. Hastaların %85'inden fazlası, 55 yaş altıdır (59). Renal bulgular asemptomatik hematüriden proteinuriye, belirgin nefritik ve nefrotik sendromdan hızlı progresif glomerulonefrite ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişen klinik bulgularla ortaya çıkabilir.

SLE'nin yeniden düzenlenmiş sınıflandırma kriterlerine göre; 24 saatte 0,5 gram proteinüri (kantitatif değerlendirme yapılamıyorsa çubuk skoru $\geq +3$), hematüri (≥ 5 /saha) ve/veya piyüri (≥ 5 /saha) enfeksiyon durumu dışında saptanması, artmış serum kreatinin konsantrasyonu, aktif idrar sedimenti varlığı klinik renal hastalık kanıtı olarak kabul edilir (60).

American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre de renal tutulum; 0,5 gram/gün den fazla veya idrar tetkikinde 3 pozitif proteinuri bulunması veya mikroskopik

incelemede hücre silindirler (eritrosit, granüler, tübüler veya karışık) olması şeklinde belirtilmektedir.

SLE'li hastalarda renal tutulum genellikle asemptomatik olduğundan dolayı, hastalarda düzenli olarak idrar takibi gerekmektedir. Mikroskopik hematüri çoğunlukla idrar analizi esnasında tespit edilmektedir. Makroskopik hematüri çoğunlukla nadirdir ve şayet mevcutsa ciddi hastalığın belirtisidir. Proteinuri renal parankimal hastalığın en önemli göstergesidir, glomeruler ve tubuler patolojiye işaret eder. 24 saat toplanan idrarda protein bakılması ve kreatinin klirensi hesaplanması altın standarttır. Proteinuride azalma, tedaviye yanıtı izlemede önemli bir göstergedir.

Glomeruler disfonksiyon, tubuler disfonksiyona göre daha önem arz etmektedir. Serum kreatinin, glomeruler filtrasyonun göstergesi olarak kullanılır. Renal fonksiyondaki değişimleri saptamak için glomeruler filtrasyon hızı ölçülebilir (61). Renal biyopsi, renal hastalığın doğru dokümantasyonuna uygun bilgi vermektedir. Renal biyopsi; proteinurinin değerlendirilmesi, hücreler ve silindirler açısından idrarın değerlendirilmesi ve azotemi için serum analizinden sonra üçüncü sırada yapılır.

Renal biyopsi uygulaması ve bunun faydası birçok yıldan bu yana romatolog nefrolog, patologlar tarafından tartışılmaktadır. Özellikle siklofosamid gibi, immunsupresif tedavi öncesi, yapılmasının yararlı olabileceği öngörülmektedir. Öte yandan hastalığın seyri, tutulumun derecesi, hastalık aktivitesi açısından da önemlidir (35).

Morfolojik özelliklerin hem prognostik, hem de terapötik etkilerinin olabileceği tespit edilmiştir. Kronik lezyonların mevcudiyeti hem böbrek hem de hasta için düşük survey ile ilişkilendirilebilir. Bunlara ilaveten aktif lezyonların mevcudiyeti agresif antiinflamatuvar immunosüpresif tedaviyi düşündürmektedir. Bir tartışma konusu ise tekrarlanan renal biyopsilerin SLE tedavisindeki yeridir. Tekrar biyopsi; takipte proteinüri düzeyinde artış, serum kreatinin yükselme ve aktif idrar sedimenti saptanması halinde düşünülebilir. Tekrarlanan renal biyopsilerde morfolojik değişiklikler izlenmiş ve hastaların birçoğunda bu değişikliklere binaen tedavilerinde değişiklikler uygun görülmüştür (62).

Tablo 2.1: Lupus nefritinde renal biyopsi endikasyonları (ACR 2012 Lupus nefrit kılavuz önerisi).

- Serum kreatinin düzeyinde artış (Sepsis, hipovolemi, ilaçlar gibi alternatif nedenler dışlandığı durumda)
- 24 saatlik idrarda veya spot idrar protein / kreatinin düzeyinin ≥ 1 gr/gün saptanması
- Alternatif nedenler dışlandığında; kısa süre arayla yapılmış en az 2 testte
 - 1) $\geq 0,5$ gr proteinüri ve her büyütme alanında >5 eritrosit saptanması
 - 2) $\geq 0,5$ gr proteinüri ve hücre silendir saptanması

Lupus nefriti Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sınıflandırılmıştır. Orjinal ve Modifiye Lupus nefriti klasifikasyonu şöyledir (59):

A. Orijinal WHO Klasifikasyonu (59):

KLAS 1: Normal glomerul (ışık, immunfloresan, elektron mikroskopide)

KLAS 2: Mezangial Glomerulonefrit

a-Işık mikroskopisinde normoselüler mezangium fakat immunfloresan ve/veya elektron mikroskopisinde mezangial depozitler

b-İmmunfloresan ve/veya elektron mikroskopisinde mezangial hiperselularite ile birlikte mezangial depozitler

KLAS 3: Fokal segmental proliferatif glomerulonefrit

KLAS 4: Diffüz proliferatif glomerulonefrit

KLAS 5: Membranoz glomerulonefrit

B. Modifiye WHO Klasifikasyonu (59):

KLAS 1: Normal glomerul (ışık, immunfloresan, elektron mikroskopide)

KLAS 2: Mezangial Glomerulonefrit

a-Işık mikroskopisinde normoselüler mezangium fakat immunfloresan ve/veya elektron mikroskopisinde mezangial depozitler

b-İmmunfloresan ve/veya elektron mikroskopisinde mezangial hiperselularite ile birlikte mezangial depozitler

KLAS 3: Fokal segmental glomerulonefrit

a-Aktif nekrotizan lezyonlar

b-Aktif sklerozan lezyonlar

c-Skleroan lezyonlar

KLAS 4: Diffüz glomerulonefrit (ciddi mezengial, endokapiller veya mezengiokapiller proliferasyon ve/veya geniş subendotelyal depozitler)

a-Segmental lezyonlar olmaksızın

b-Aktif nekrozitan lezyonlar ile

c-Aktif ve skleroan lezyonlarla birlikte

d-Skleroan lezyonlarla birlikte

KLAS 5: Diffüz membranöz glomerulonefrit

a-Pür membranöz glomerulonefrit

b-Klas 2' deki lezyonlarla birlikte (a veya b)

c-Klas 3' deki lezyonlarla birlikte (a-c)

d-Klas 4' deki lezyonlarla birlikte (a-d)

KLAS 6: İlerlemiş skleroan glomerulonefrit

WHO klasifikasyonu, biyopsi bulgularına göre oluşturulmaktadır. Bu klasifikasyon, klinik ve laboratuvar bulguları ile kombine edilerek, renal prognoz konusunda ipucu verir.

Genellikle :

Klas1 (biyopside normal bulguların olması), prognozu çok iyidir.

Klas 2 (mezengial hipertrofi ve mezengial immun depozitler) de çoğunlukla, iyi prognozludur.

Klas 3 (kapillerler boyunca bulunan immun depozitlerle birlikte mezengial ve endotelyal proliferasyon, fakat % 50'den az glomerul tutulumu var), orta derece prognozludur.

Klas 4 (Glomerulun % 50'sinden fazlası tutulmuştur. Kresent formasyonu ile sonuçlanabilen hücre proliferasyonu mevcuttur), kötü prognozludur ve agresif immunosupresyon ile tedavi edilir.

Klas 5 (subepitelyal immun depozitlerle birlikte, membranöz glomerulonefrit) olan hastaların 2/3'ünde nefrotik seviyede proteinuri vardır, fakat hastaların kreatinin klirensi normaldir.

Klas 6 (vasküler skleroz ve fibröz kresentlerle birlikte skleroan değişiklikler), böbrekte çok az reversibl komponent bulunmaktadır ve renal yetmezliğe progresyon vardır (35).

Hastalarda glomerulopatilere ek olarak, vasküler ve tubulointertisyel patolojiler de bulunmaktadır. Vasküler lezyonlar intravasküler trombozis, ateroskleroz ve nekrozitan vaskülit şeklindedir. Genellikle intertisyel inflamasyon, fibrozis ve tubuler epitel

değişiklikleri lupus nefritinin tüm formlarıyla beraberdir, bununla birlikte ciddi aktif tubulointertisyel nefrit çoğunlukla klas 3 ve 4 glomeruler lezyonlarla beraberdir (63).

Lupus nefriti olan hastalarda yıllar sonra ateroskleroz beklenmektedir. SLE’li hastalarda kan basıncı, hiperlipidemi ve hipergliseminin kontrol altında tutulması çok önemlidir (36).

2.5.5. Kardiyovasküler Tutulum

SLE’de kardiyak tutulum, perikardit, miyokardit, endokardit ve koroner arter hastalığı şeklindedir. Kardiyovasküler problemler, SLE’de mortalite ve morbidite üzerinde çok önemlidir (64). Perikardit, SLE’de en çok görülen kalp tutulumu formudur, fakat serozitin bir özelliği olarak plörezi den daha az rastlanır. Nonsteroidal antiinflamatuvarlara yanıtı iyidir. Tamponad seyrekdir. Akut perikardit seyrekdir ve genellikle plörezi, plevral efüzyonla beraber yaygın serözit vardır. Kardiyak tutulum kalp kapakları, miyokard, iletim sistemi, perikardiyum gibi kalbin herhangi bir bileşeninde meydana gelebilir (36).

Perikard tutulumu yapılan çalışmalarda az değildir. Ekokardiyografi ve otopsi serilerinde daha yüksek oranlar mevcuttur. Perikarditte klinik sessiz seyredebilir. Perikardial göğüs ağrısı ve frotman bulunabilir. Perikardiyal efüzyon lupusta perikarditin bir özelliği olarak fazla izlenilebilir fakat perikardiyal tamponad nadirdir. SLE’li hastaların %9’unda miyokardit oluşur (65). Aritmi veya ileti kusuru varsa, konjestif kalp yetmezliği bulunsun veya bulunmasın, beklenmeyen kardiyomegali veya beklenmeyen taşikardisi bulunan hastalarda miyokardit akla gelmelidir. En ciddi kardiyak tutulum miyokardittir (36). Semptomatik miyokardit, genellikle % 10–14 arasındadır. Otopsi serilerinde bu oran, % 40–50 şeklindedir. Libman ve Sacks tarafından hastaların %15-60’nın otopsisinde nonbakteriyel verrüköz vejetasyonlar belirlenmiştir. Vejetasyonlar kapak kalınlaşmasından kapak fonksiyon kaybına sebebiyet verebilen büyük lezyonlara kadar değişiklik gösterebilir. Libman Sachs endokarditi SLE için çok karakteristiktir, atipik verrüköz endokardit olarak tariflenir. Kapakların herhangi birisinde tespit edilebilir. Çoğunlukla, birden fazla kapak tutulur. Mitral kapak tutulumu daha fazladır (66). Endokardiyal tutulum, özellikle mitral ve aortik kapakta yetmezliğe ve embolik olaylara sebep olur. SLE’de hızlanmış aterosklerozun majör bulgusu miyokard enfarktüsü şeklindedir. Sağlıklı kadınlara kıyasla SLE li kadınlarda 45 yaş altında 50 kat fazla vasküler problem riski bulunmaktadır. Ateroskleroz için riskli durumlar: yaşlılık, hipertansiyon, lipid profil bozukluğu, anti kardiyolipin antikör, tekrarlayan ve yüksek skorlu hastalık aktiviteleri ve kümülatif glukokortikoid dozları şeklindedir. Son yıllarda erken koroner arter hastalığı önem kazanmaktadır. Genç kadın hastalarda kendi yaş ve cinsiyetindeki kontrol gruplarına

göre, koroner arter hastalığı riski 50 kat yüksek bulunmuştur(2). Bu hastalardaki artmış kardiyovasküler hastalık riski, geleneksel aterosklerotik risk unsurları ile tamolarak belirlenememektedir. Birçok çalışma aterosklerozun patogeneğinde aktif inflamatuvar veimmün aracılı mekanizmalar rol oynar(67).

İletim defektleri büyük oranda koroner arter hastalığına, idyopatik iletim sistemi hastalıklarına, elektrolit imbalansına bağlıdır. SLE’li hastalarda kalp hızındaki değişiklikler otonomik disfonksiyon orjinli olabilmektedir (36).

2.5.6. Pulmoner Tutulum

En sık akciğer prezentasyonu plevral effüzyonlu veya effüzyon olmadan plörit şeklindedir. Akciğerlerde tutulum altı ana bölgede gözlenir; plevral mesafe, parankim, pulmoner vasküler yapılar, hava yolları, diyafragma ve göğüs duvarıdır. SLE’de hastalığın kendisi yanı sıra kullanılan ilaçların yan etkileri de, bu altı bölgede patolojiye sebep olabilir. Pulmoner tutulum oranı fazladır ve hastalığın herhangi bir döneminde, hastaların yarısında gözlemlenebilir, ancak % 4–5 oranında hastalık bu şekilde başlayabilir. Lupusta kalp yetmezliği, nefrotik sendrom gibi komponentler akciğer tutulumunu plevral efüzyon şeklinde ortaya koyabilir (66).

Öksürük ve nefes alıp verme sırasında olan göğüs ağrısında akciğer tutulumu akla gelmelidir. Göğüs ağrısı hastaların % 50’sinde bulunur, fakat ağrı, göğüs duvarındaki muskuloskeletal ağrıları ile karışabilir. Buna sebep sıklıkla fibromiyalji olabileceği gibi, kostokondrit veya Tietze’s sendromu da olabilir. Öksürük, genellikle viral kaynaklı, üst solunum yolu infeksiyonu nedeniyledir. Hastalarda öksürük, ateş, dispne, plörezi ve radyolojik olarak pulmoner infiltratlarla ile karakterize akut lupus pnömonitisi açısından dikkatli olunmalıdır. Bu durumda immunsupresif tedavi ve yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyulabilir. Prognoz kötüdür. Mortalitesi % 50’ yi bulabilir ve sonrasında yaşayan hastalarda ciddi restriktif akciğer hastalığı, sekel olarak kalabilir. Bazı hastalarda büzüşen akciğer sendromu gözlemlenebilir. Bunun nedeni diyafragmatik kaslarda güçsüzlük, fibrozis veya frenik sinir tutulumu şeklinde sayılabilir (35). Restriktif akciğer fonksiyon çalışmaları ile ifade edilemeyen nefes darlığı, azalmış akciğer hacimleri, yükselmiş diafragma, akut büzüşen akciğer sendromununa işaret eder. Bu sendrom, SLE’nin kortikosteroidler ya da immunsüpresif ilaçlarla akut tedavisine iyi cevap verir (68).

Hafif hastalıkta non steroid antiinflamatuvar ilaçlara yanıt iyi iken daha ağır hastalarda kısa süreli glukokortikoid tedavi esastır. Lupus pnömonisi akut ya da kronik hastalık şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Akut hastalık pnömoni kliniği gibi olmakla

beraber ateş, dispne, öksürük ve bazen hemoptizi gibi klasik belirtiler bulunur. Bu nedenle infeksiyondan ayrımı yapılmalıdır. Lupus pnömonisinin kronik formu, diffüz intersitisyel akciğer hastalığı kliniği gibi bulgu verir ve efor dispnesi, non-produktif öksürük ve bazılar raller ile kendini gösterir.

Nadir olarak lupus pnömonisi lenfositik intersitisyel pnömoni kliniğinde kendini gösterebilmektedir ve lenfanjitik pulmoner malignensi gibi davranır. Çoğunlukla bu lezyonlar aktif hastalık ile alakalı bulunmuştur ve aktif lupusun tedavisine cevap verirler.

Pulmoner hemoraji, SLE' nin nadir fakat önemli bir özelliğidir (69). Pulmoner hemoraji aktif lupus ile bağlantılıdır ve daha kötü prognozu olduğundan acil dikkat gerektirir (70). Pulmoner vaskülite bağlı olduğu düşünülmektedir.

Akciğerde oluşabilen diğer patolojiler: İntertisyel pnömoni ve pulmoner vasküler hipertansiyondur. Klasik SLE'de bu durum % 5'in altında izlenirken diğer mikst konnektif doku hastalıkları ve overlap sendromlarında daha fazla olabilmektedir (50).

SLE'de derin ven trombozu sıktır ve bunla ilişkili olarak pulmoner emboli izlenebilir. Pulmoner emboli için asıl risk faktörü, kanda dolaşan lupus antikoagülanlar ve diğer antifosfolipid antikorlarıdır (66).

2.5.7. Nöropsikiyatrik Tutulum

Lupuslu hastalardaki nörolojik hastalığın en çok rastlanan belirtileri, kronik baş ağrıları ve narkotik analjeziklere cevapsızlıktır (71). Baş ağrıları migren kliniğine benzer şekildedir. Diffüz Santral Sinir Sistemi (SSS) lupusunun en çok rastlanan şekli hafıza ve kognitif kayıplar şeklindedir. Fokal ya da jeneralize nöbet görülebilir. SLE'de kore hastalığın gidişatının erken safhalarında meydana gelebilmektedir ve Sydenham koresine benzerlik gösterir. Antikardiyolipin antikorları ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Kranial nöropatiler; görme problemleri, körlük, papilödem, nistagmus, pitozis, kulak çınlaması, baş dönmesi ve fasiyal paralizi şeklinde kendini gösterir. SLE'li hastalardaki retinopati vaskülite ikincil gelişebilir ve hastaların çoğunda pamuk yün atıkları gibi lekeler (sitoid cisimcikler), hemorajik bölgeler bulunmaktadır (72). Optik sinir başına ait papilödem ya da optik atrofi izlenebilmektedir. Periferik nöropati nadirdir ve motor, duysal (çorap/ eldiven tarzında), mikst polinöropati ve mononöritis multipleksi kapsayabilir. Psikoz SLE'nin major psikiyatrik bulgularından olma özelliğindedir ancak bu psikozun glukokortikoid ajanlara sekonder gelişen psikozdan ayrımı önemlidir. Glukokortikoidlere bağlı gelişen psikoz çoğunlukla tedavinin ilk haftasında ortaya çıkmaktadır ve doz prednizolon olarak ≥ 40 mg ise başlar ve tedavi azaltılınca ya da tedavi

bırakılınca psikoz durumu iyileşir. SLE'deki organik beyin sendromu, ilaçlar, infeksiyon ya da metabolik faktörler olmaksızın mental fonksiyonların bozulma göstermesi, deliriyum ve emosyonel dengesizlik şeklinde belirtilebilir.

SLE'nin psikolojik, periferik ve santral sinir sistemi tutulumunun nöropsikiyatrik lupus (NPSLE) olarak isimlendirilmesinde karar kılınmıştır (35).

1999 yılında ACR tarafından; romatolog, nörolog, psikiyatrist, nöropsikolog ve hematologdan oluşturulan bir konsensus tarafından 19 farklı nöropsikiyatrik antite belirtilmiştir. Bunlar (73):

- 1-Akut konfüzyonel durum
- 2-Akut inflamatuvar demiyelizan poliradikülönöropati (Guillain Barre Sendromu)
- 3-Anksiyete bozukluğu
- 4-Aseptik menenjit
- 5-Otonomik bozukluk
- 6-Serebrovasküler hastalık
- 7-Kognitif disfonksiyon
- 8-Demiyelinizan Sendrom
- 9-Baş ağrısı
- 10-Mononöropati (tek veya multipl)
- 11-Duygulanım bozuklukları
- 12-Hareket bozuklukları (Korea)
- 13-Myastenia Gravis
- 14-Miyelopati
- 15-Kranial nöropati
- 16-Pleksopati
- 17-Polinöropati
- 18-Psikoz
- 19-Nöbetler

Bu 19 kriter, gerçekten nöropsikiyatrik tutulumla, önemli bir bakış açısı kazandırmıştır. SLE'nin ACR sınıflama kriterlerine göre; sadece psikoz ve nöbetten oluşan nöropsikiyatrik tutulum daha geniş yer bulmuştur. Fakat bu kriterler, klinik değerlendirme ve klinik tanının önüne geçmemelidir. Baş ağrısı, nonspesifik olmakla birlikte en sık gözlenen bulgudur.

Beş kategori altında incelenebilir: Migren, cluster, gerilim tipi, benign intrakranial hipertansiyon ve inatçı baş ağrısı şeklindedir. Bu hastalarda aseptik menenjit (ilacın

indüklediği), oral kontraseptif, sülfonamid, trimetoprim ve diğer ilaçlara bağlı psödötümör serebri, SSS infeksiyonu, tümör, kafein yoksunluğu, intrakranial oklüzyon ve vasküler hemorajiler ekarte edilmelidir (35).

Kognitif disfonksiyon, başağrısından sonra en sık görülür (35). Akut konfüzyonel durum, bilinç durumunda bozukluk veya eksternal stimulusa bağlı dikkati odaklama, sürdürme veya değiştirme yeteneğinde gerileme ile başgösteren, uyanıklık düzeyinde değişim ve bununla birlikte bilişsel fonksiyonlarda, duygulanım ve davranışlarda bozukluğun beraber bulunduğu, klinik bir tablodur (74). Hastalarda, mutlaka glukoz, elektrolit, sıvı veya osmolarite anormallikleri diğer primer mental ve nörolojik bozukluklar, tümör veya infeksiyon gibi faktörler ekarte edildikten sonra, bu tanı konulmalıdır (35).

Psikoz; delüzyon ve/veya halüsilasyonlarla kendini gösteren, gerçeği değerlendirmede bozukluktur. Aniden başlayan psikoz durumunda hastada daha önceden psikiyatrik bozukluk yoksa NP-SLE yi akla getirmelidir (66).

Major depresyon, anksiyete, panik bozukluğu gibi ciddi duygudurumsal bozukluklar NPSLE bulguları olabilir. Ancak bu psikiyatrik bozukluklar, kronik hastalığa bağlı veya diğer psikososyal faktörlerle alakalı olabilir. Bunun ayrımı güçtür (59).

Nöbet gelişmesi, SLE'nin sınıflama kriterleri arasında bulunmaktadır ve baş ağrısı, kognitif disfonksiyon, duygulanım ve anksiyete bozukluğu gibi diğer bulgulara göre daha nadirdir. Nöbet, beyinde anormal nöronal deşarj olarak tanımlanır. Toplumun % 3'ünde epilepsi bulunmaktadır. SLE ilişkili izole nöbetlerin, bundan ayrılması gerekmektedir. SLE'li hastalarda alkol, narkotik, barbitürat kesilme sendromu, toksik maddelere maruziyet, infeksiyon ilişkili veya ilişkisiz ateş, tümör gibi nöbet yapabilecek diğer nedenlerin de, dışlanması gerekmektedir. EEG'nin interiktal dönemde, tanısız değeri yoktur. Nöbet primer jeneralize tonik, klonik, atonik, petitmal şeklinde olabilir veya parsiyel de olabilir. Şüphelenilen hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, MR gibi diagnostik görüntüleme yöntemleri ve EEG bulguları, hastayı doğru bir şekilde takip için gereken yöntemlerdir (35).

Diğer olağan dışı bulgular aseptik menenjit, demiyelizan sendrom, koreiform bozukluklar ve buna benzer hareket bozuklukları ve santral miyelopatidir. Bu hastalarda, doğru teşhis için dikkatli bir öykü ve uygun tetkiklerin istenmesi gerekmektedir. Menengial irritasyon semptomları olan hastada, menejit akla gelebilir. SLE ilişkili demiyelinizan sendromların, multipl sklerozisten ayrılması güç olabilmektedir (35).

Periferik sinir sistemi birçok şekilde etkilenebilir. Guillan-Barre, myastenia gravis izlenebilir. İzole sinir tutulumu, motor, duyuşal, otonomik komponentlerin veya bunların kombinasyonlarının tutulumu şeklinde olabilmektedir. Kranial sinirlerde de tutulum olabilmektedir (35).

2.5.8. Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal bulgular, SLE’de sık rastlanmaktadır. Kullanılan ilaçlara bağı gelişen yan etkiler, stres ve eşlik eden hastalıklar dışlanmalıdır.

Boğaz ağrısı ve oral ülserlerin sıklığı fazladır. Disfaji, hastaların % 2-6’sında bulunabilmektedir. Farenjit ve özefajit bulunabilmektedir. Akut karın ağrısı ile gelen hastaların % 6’sında peptik ülser bulunmaktadır ve çoğunlukla kullanılan ilaçlara bağı olarak gelişebilmektedir (75). Bazen kusmayla eşlik eden bulantı, ishal hastalığın alevlenme dönemlerinde gözlenebilir.

Assit hastaların % 8 ile 11’inde gözlemlenir. Genellikle nefrit, konjestif kalp yetmezliği gibi diğere nedenlere bağı olarak gelişebilmektedir; ağrısızdır ve transuda niteliğı göstermektedir. Eksudatif nedenler ağırlı olabilmektedir ve çoğunlukla serozal inflamasyon sonucunda meydana gelir. Mezenterik ya da intestinal vaskülit izlenebilmektedir. Barsaklarda tutulum gösteren vaskülit, perforasyon, iskemi, kanama ve sepsis gibi mortal durumlara sebebiyet verebilmektedir (37). Pankreatik vaskülitte bağı gelişen pankreatit, önemli sayılabilecek komplikasyonlardır, seyrek olarak izlenir. Pankreatik enzim düzeylerinde ılımlı artış, pankreatit olmadan da gözlenebilir. Ciddi düzeylerde yükselme, pankreatiti akla getirmelidir. Steroidler, tedavi seçeneğidir, fakat tek başlarına ve/veya tiazid diüretikler, azatiopurin kullanılması, pankreatiti tetikleyebilmektedir.

Malabsorbsiyon sendromları, çok nadirdir, fakat gözlenebilir (75). Yaygın karın ağrısı, otoimmün peritonite sekonder gelişebilmektedir.

Hepatomegali hastalarda, % 10-31 arasında izlenir. Sarılık % 1-4 oranında izlenir. Sarılık; hepatit ve pankreatite ikincil olarak gelişebilmektedir. Hepatik vaskülit seyrek görülür. Budd-Chiari sendromu, antifosfolipid antikorlarının mevcudiyeti ile alakalıdır.

Akut SLE’nin akut gastrointestinal sendromu çoğunlukla yaygın karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma ve psödoobstrüksiyon şeklindedir ve diffüz peritonit (olguların birçoğunda), mezenterik vaskülit, pankreatit ya da inflamatuvar bağırsak hastalığını (nadir olarak) da kapsayan birçok olası etyolojisi bulunabilmektedir.

SLE'de çoğunlukla hepatomegali izlenir ancak karaciğer hastalığı beraberliği fazla değildir. En çok bulunan anormal bulgular, aspartat aminotransferazı (AST), alanin aminotransferazı (ALT), laktat dehidrojenazı (LDH) ve alkalen fosfatazı (ALP) içeren yükselmiş karaciğer enzimleridir ve aktif SLE ya da salisilatlar gibi nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların tedavide uygulanması ile ilişkilidir. Hastalığın herhangi bir döneminde, transaminaz yüksekliği % 30-60 arasında izlenmektedir. Transaminaz yüksekliğinin sebebi; beraber bulunan infeksiyonlar, nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar ve salisilatlardır. Transaminaz seviyesi çok ender olarak üç katı geçebilmektedir (75). Lupus kontrol altına alındığında ve antiinflatuvar ilaç bırakıldığında karaciğer enzim seviyeleri de düzelmektedir.

2.5.9. Hematolojik Tutulum

Aneminin kronik inflamatuvar hastalık, renal yetmezlik, kan kaybı ya da ilaçlar dahil birçok sekonder etyolojik nedeni bulunmakla birlikte, akut SLE'de en göze çarpan, Coomb's testi pozitif hemolitik anemi şeklindedir. SLE'de hastalığın sadece anemi, lökopeni veya trombositopeni ile başlaması nadirdir (35).

Cilt, eklem, SSS, kardiyopulmoner sistem problemleri genellikle beraberlik gösterir. Hastaların birçoğunda anemi, hastalığın herhangi bir döneminde gözlenir. Anemi sebepleri immün ve nonimmün nedenler şeklinde 2 ana grupta incelenebilir. İmmün olmayan sebepler: Kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi, sideroblastik anemi, böbrek hastalığına bağlı gelişen anemi, ilaçla ilişkili anemidir. İmmün nedenler, otoimmün hemolitik anemi, ilaç ilişkili hemolitik anemi, aplastik anemi, pür red cell aplazi ve pernisyöz anemi şeklinde sayılabilmektedir (76).

Lökosit sayısı genellikle 2500 ve 4000/mm³ arasındadır genellikle aktif hastalık ile ilişkilidir. İlaç ve infeksiyon gibi lökopeninin diğer olası sebepleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Lökopeni, aktif lupusa sekonder geliştiğinde kemik iliği çoğunlukla normal bulunmaktadır. Aktif SLE'de ek olarak başka bir sebep yoksa beyaz küre sayısı seyrek olarak 1500/mm³'den azdır. Lenfopeni çoğunlukla aktif SLE ile alakalıdır ve lenfositlere karşı oluşan antikorlara bağlı olarak gelişir.

SLE'de primer olarak, lenfopeni izlenir. Hastalığın kendisine bağlı ya da kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilir. Şayet hastalar immunsupresif tedavi veya steroid kullanmıyor ise lenfopeni immunolojik aktiviteye bağlıdır denilebilir (35). Granülosit fonksiyonuna yönelik yapılan invitro çalışmalarda, çoğunlukla granülosit fonksiyonlarında

bozukluk gözlenmiştir. Lökositoz, çoğunlukla beraber bulunan infeksiyon veya steroid tedavisine bağlı olarak meydana gelir (76).

Anemideki gibi, lupus hastalarında trombosit azlığına sebep olabilecek ilaçlar veya infeksiyonlar incelenmelidir. Trombositopeni şiddetli aktif SLE'nin komponentidir ve inatçıdır ve de akut lupus gidişatını ve tedaviye cevabı takip eder. Trombositopeni genel olarak ılımlı seviyededir SLE'de trombosit düşüklüğü yapabilecek birçok sebep mevcuttur. En önemlisi, immun aracılı trombosit yıkımıdır. Bunun dışında kullanılan sitotoksik, immunosupresif veya diğer ilaçlara ya da mikroanjiyopatik hemolitik anemi gibi sebeplere bağlı gelişebilir. Trombositopeni ile birlikte, tomboembolik hadiselerle bağlı gelişen sekel mevcutsa, genellikle antifosfolipid sendromu akla gelmelidir. Otoimmun trombositopenik purpura, hastaların % 3-15'inde izlenir. Fulminan trombotik trombositopenik purpura seyrekdir.

Trombositlerde invitro olarak, kollajen ile agregasyonda bozukluk izlenmiştir (35,76). Lenfadenopati SLE'de sıktır. Yaygın veya lokal olabilir. Aksiller ve servikal bölgede fazladır. Hiler lenfadenopati seyrek olmakla birlikte dalak büyüklüğü de çok nadir değildir. Geniş serilerde % 9 ila % 46'ya varan oranlarda izlenir. Dalağın karakteristik histopatolojik görünümü periarteryal fibrozis veya soğan kabuğu görünümüdür şeklindedir (76). Bunlara ilaveten trombositopeni, SLE'yi komplike duruma getirebilecek trombotik trombositopenik purpura (TTP) sendromunun bir özelliği olabilir (77).

TTP, trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, SSS defisitleri, renal disfonksiyon ve ateş ile kendini gösterir. SLE'de pansitopeni ilaçların (özellikle immunbaskılayıcı ilaçların) yan etkisi şeklinde meydana gelebilir ve infeksiyonları derinleştirebilir. Bunlara ilaveten SLE'li hastalarda hemofagositik sendromun bir etkisi şeklinde pansitopeni oluşabilir (78).

Eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein pozitifliği, otoantikör mevcudiyeti, immun komplekslerin kullanımına bağlı gelişen C3 ve C4 düşüklüğü, renal fonksiyon, karaciğer fonksiyon testleri, idrar analizi ve proteinüri incelenmesi gerken laboratuvar parametreleridir.

2.5.10. Vaskülit

Vaskülit, SLE hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Ciltte, böbreklerde, kardiyopulmoner ve serebrovasküler sistemde, daha az olarak da gastrointestinal sistemde vaskülit izlenebilmektedir. Kutanoz vaskülit, dijital ülserler, purpura, ürtiker ve büllöz lezyonlar şeklinde olabilir. Purpurik lezyonlar, parmaklarda,

gövdede, bacaklarda gelişebilir. Livedo retikularis, periungual ve tırnak yatağında infarkt, seyrek olarak da retinal ve ürtikeryal vaskülit izlenebilir. Bu değinilen durumlar, daha çok küçük damar vaskülit sebebiyledir. Orta boylu damarların tutulumu da olabilir ve mezenterik tutulum nedeniyle intestinal hemoraji ve perforasyon gibi daha mortal bir tablo şeklinde olabilir. Santral sinir sistemi vaskülit de izlenebilir ve bazen hiçbir semptom olmaksızın sadece görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilir. Periferik sinir sistemi tutulumu mononöritis multiplex seklindedir. Geniş serilere bakıldığında, % 4,8 oranında periferik nöropati tablosu izlenir. Mikrovasküler anjitis ve kapillaritis, böbreklerde ve seyrek olarak da akciğerde izlenebilir. Akciğerde nekrozitan alveolar kapillaritis, pulmoner hemoraji şeklinde prezente olabilir. SLE’de kullanılan birçok ilacın da vaskülit gelişimini provake ettiği belirtilmektedir (79).

2.5.11. Göz Tutulumu

Sicca sendromu ve nonspesifik konjunktivit SLE’de görülme oranı yüksektir ve nadiren görme problemi meydana getirir. Bunun tersine retinal vaskülit ve optik nörit ciddi sayılabilecek komplikasyonlardır ve hızla körlüğe sebep olur. Glukokortikoid tedaviye ikincil katarakt ya da glokom meydana gelebilir (36).

2.6. SLE ve Enfeksiyon

SLE’nin gelismesinde ve alevlenmesinde viral ve bakteriyel enfeksiyonların etkisi olmakla beraber, SLE hastalarında yaygın (pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, selülit, sepsis gibi.), kronik (tüberkülozis gibi.) ve fırsatçı enfeksiyonlara eğilim söz konusudur. SLE’li hastalarda, genel populasyona göre enfeksiyon oranı artmış bulunmaktadır. Hastalığın seyri sırasında hastaların en az % 50’sinde ciddi enfeksiyon izlenmektedir. Bu eğilim; immunolojik ve genetik defektler (kompleman eksiklikleri, mannoz bağlayıcı lektin gen polimorfizmleri, yüksek FcgammaIII ve GMCSF düzeyleri, osteopontion polimorfizmi) ve hastalığın seyrinde kullanılan, geniş spektrumlu immunosupresif ajanlara bağlıdır. Enfeksiyon, SLE’de en ciddi mortalite ve morbidite sebepleri arasındadır. Ölümünün, % 20-55’inden sorumlu tutulmaktadır.

Birçok çalışmaya göre enfeksiyon için risk faktörleri: Steroid, siklofosfamid kullanımı, ciddi lupus aktivasyonu sonrası meydana gelen organ hasarı, böbrek ve santral sistemini tutan ciddi lupus ekserbasyonları ve yüksek hastalık aktivasyon indeksi (SLEDAI) şeklinde sayılabilir. Steroidler ve siklofosfamid en önemli risk faktörleridir. Bu ilaçların enfeksiyon gelişimindeki etkileri doz bağımlıdır. Mycophenolate mofetil tedavisi

alan hastalarda, siklofosfamid alanlara göre enfeksiyon gelişim riski daha az saptanmıştır. Özellikle siklofosfamidlerle beraber kullanılan, yüksek doz steroid tedavisi, mikroorganizmalara karşı immun sistemi belirgin olarak suprese etmektedir (80,81).

SLE hastalarında, birçok patojen, enfeksiyon gelişiminde etkindir. Enfeksiyonun en sık tespit edildiği yerler: cilt, mesane, eklemler, beyin, akciğerdir. Enfeksiyonlar çoğunlukla Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli veya Pseudomonas aeruginosaya bağlı meydana gelir. Salmonella enfeksiyonu ve pnömokokal sepsis görülme oranı artmıştır. Listeria monocytogenes enfeksiyonları da az değildir. Çoğunlukla latent virus enfeksiyonunun reaktivasyonuna bağlı olarak lokalize herpes zoster enfeksiyonu izlenir ve % 15 hastada yaygın enfeksiyon gelişebilir. Yüksek doz steroid ve siklofosfamid tedavisi alan hastalarda Pneumocystis carini pnömonisinin görülme oranı artmıştır. Mycobacterium tuberculosis, ciddi sayılabilecek bir mortalite ve morbidite sebebidir (80).

2.7. SLE Sınıflama Kriterleri

SLE multiorgan tutulumunun bulunduğu geniş bir klinik yelpaze ile seyreden ve çeşitli klinik süreçleri izleyen, otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. SLE'nin tanısında klinik bulgular ve laboratuvar bulgular kesinlikle beraber incelenmelidir. Otoimmün hastalık öyküsü ve ilaç kullanımı önem arz etmektedir.

American College of Rheumatology (ACR) 1997 kriterleri spesifitesi %95, sensitivitesi %75 olmakla birlikte 11 kriterin 4'ünün öyküde gösterilmesi ile SLE tanısı konulmakta iken, The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012'de SLE tanı kriterleri yeniden düzenlenmiştir. Yeni sınıflandırma kriterlerine göre tanı; 4 kriter varlığı (en az 1 klinik ve en az 1 immunolojik kriter olmalı) ya da ANA (antinükleer antikorlar) ve/veya antidsDNA pozitifliği varlığında biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefriti saptanması ile konulabilmektedir.

Tablo 2.2: SLICC 2012 sınıflama kriterleri

| Klinik Kriterler | İmmünoolojik Kriterler |
|--|--|
| 1. Akut/subakut kutanöz Lupus - Lupus malar rash, belirli lupus, toksik epidermal nekrolizis SLE varyantı, makülopapüler lupus rash, fotosensitif lupus rash (dermatomyozit dışlanmalı) | 1. ANA yüksekliği 2. Anti-ds DNA yüksekliği (ELISA 2X lab referansı) 3. Anti-sm varlığı 4. Antifosfolipid antikor pozitifliği - Lupus antikoagulan pozitifliği - Yalancı pozitif RPR (Rapidly plasma reagin) - Antikardiyolipin pozitif (orta-yüksek düzey / IgA, IgM, IgG) - Anti S2GP-1 |
| 2. Kronik kutanöz lupus - Klasik diskoid lupus, hipertrofik lupus, lupus panniküliti, mukozal lupus, LE tumidus, chilblains lupus, diskoid lupus/Liken planus overlap | 5. Düşük kompleman seviyesi (C3, C4, CH 50) 6. Hemolitik anemi yokluğunda direkt coombs testi pozitifliği |
| 3. Oral Ülser veya Nazal ülserler | |
| 4. Alopesi (Skarsuz) | |
| 5. Sinovit (işilik veya hassasiyet) | |
| 6. Serozit (plörit, perikardit) | |
| 7. Renal tutulum (proteinüri, hematüri) | |
| 8. Nörolojik tutulum - Nöbet, psikoz, m. multiplex, myelit, periferel/kraniyal nöropati, akut konfüzyon | |
| 9. Hemolitik anemi | |
| 10. Lökopeni veya lenfopeni | |
| 11. Trombositopeni | |

2.8. Aktivasyon İndeksleri

Hastalığın aktivitesinin derecesinin ve kantitatif değişikliklerin tespit edilmesi, hastalardaki farklılıkların belirli bir standardizasyona uygun hale gelmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Bu nedenle yaklaşık 60'ın üzerinde sistem belirlenmiştir ancak birçok çalışmanın sonucunda, kullanımda kolaylık açısından, bazı indeksler önem kazanmıştır. Hastalığın monitorizasyonu için, birçok protokol belirlenmiştir. Bunlar arasında (British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) scale, the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), the Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), the University of California, San Francisco/John Hopkins University Lupus Activity index (LAI) mevcuttur (82).

SLEDAI lupusun en çok görülen ve en şiddetli semptomlarını içeren, 24 komponentten oluşan bir indekstir. Ağırlıklı skor, vaskülit, renal bulgular ve nörolojik özellikler gibi daha ciddi bulgular için verilmektedir. Maksimum potansiyel skor 105'tir fakat pratikte skorlar seyrek olarak 40'ın üzerine çıkmaktadır. SLEDAI orijinalinde ağırlıklı olarak yeni ya da kötüleşmekte olan özellikleri, anormal anti-dsDNA antikor seviyelerini ve anormal C3 veya C4 seviyelerini kayıt eder. Lupus hastalarının değerlendirilmesi hastalığın üç bileşeninin göz önüne alınmasını gerektirir: Aktivite, hasar ve sağlık durumu. Bu değerlendirmeler göz önünde tutularak, aktif hastalığı kontrol etmek

ve mevcut tedavinin diğerkomplikasyonlarını azaltmak için daha uygun tedaviler düşünölmelidir. Sonuç olarak hastalıkla alakalı morbidite ve mortalitede azalma sağlanabilmektedir.

SLEDAI, aşğıdaki gibidir:

Tablo 2.3 : SLEDAI

| BULGU | PUAN |
|--|------|
| Epilepsi | 8 |
| Psikoz | 8 |
| Organik beyin sendromu | 8 |
| Görme ile ilgili bulgular | 8 |
| Kranial sinir tutulumu | 8 |
| Lupus başağrısı | 8 |
| İnme | 8 |
| Vaskülit | 8 |
| Artrit | 4 |
| Miyozit | 4 |
| Silendirler | 4 |
| Hematuri | 4 |
| Proteinuri | 4 |
| Püyiri | 4 |
| Yeni malar raş | 2 |
| Alopesi | 2 |
| Mukoza lezyonları | 2 |
| Plörezi, | 2 |
| Perikardit | 2 |
| Kompleman değerlerinin düşöğ olması | 2 |
| Anti-dsDNA antikorlarının artması | 2 |
| Ateş | 1 |
| Trombositopeni | 1 |
| Lökopeni(3000/mm ³ altında) | 1 |
| Toplam Skor | 105 |

2.9. Serolojik Testler

ANA pozitifliğı, birçok otoimmün romatolojik hastalıkta bulunur. Yüksek titre ve sıklıkta, SLE'de gözlemlenir. ANA pozitifliğinin ortaya konması, lupusun immunolojik tanısında birinci basamak adımdır (83). ANA pozitifliğı hastaların % 98'inde gözlemlenir. Çok sayıda nükleer antijene karşı oluşur (36). Nadir olarak SLE'li hastalarda ANA negatifliğı de olabilmektedir. Bu durum genellikle deri döküntüsü, fotosensitivite, raynaud fenomeni ve serozitle karakterize ANA negatif lupus olarak bilinir (84).

SLE'li hastalarda antidsDNA tespiti, hastaların tanısında ve hastalığın yönetiminde çok önem kazanmaktadır. Çift sarmallı DNA'ya karşı oluşan bir antikordur ve % 70 oranında izlenir (36). ssDNA'ya karşı gelişen otoantikolar hastalığa spesifik olmadığı için çoğu zaman tespit edilemez. AntidsDNA'nın hastalığın ekserbasyonu ve bazı spesifik organ tutulumuyla alakalı olabileceğini işaret eden ve bunun tersine bu korelasyonun düşük olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. AntidsDNA'nın ölçümünün 2 önemli yararı bulunmaktadır. Birincisi bu antikorun yüksek titreleri % 90'ın üzerinde SLE için spesifiklik oluşturmaktadır, tanısız önemi vardır. İkincisi, eğer seviyesinde yükselme izlenmekte ise hastalıkta alevlenme meydana gelebileceği konusunda klinisyen uyanık davranmalıdır. AntidsDNA'nın yüksek seviyeleri ve özellikle düşük kompleman düzeyiyle birliktelik oluşturuyorsa artmış lupus nefriti riskinin olabileceği düşünülmelidir (85) ve vaskulit de akla gelmelidir (36), şayet antidsDNA düzeyi düşükse antissDNA seviyesine bakılabilir. Pozitifliği ilaç ilişkili lupus, romatoid artrit, Sjögren hastalık tablosu, diğer konnektif doku hastalıkları, kronik infeksiyon, kronik karaciğer hastalığını akla getirmeli ve ileri yaşta da görülebileceği unutulmamalıdır (85).

SLE için yüksek spesifiteli otoantikolardan birisi de Anti-sm 'dir. Prevalansı % 5 ile 25 oranında değişmektedir (39). Herhangi bir klinik durumla korelasyon tespit edilememiştir. Çoğunlukla antiRNP pozitifliği ile beraberlik göstermektedir. AntiRNP SLE için spesifik değildir, çoğunlukla yüksek seviyeler, birçok romatolojik hastalıkta izlenir (36). Ribozomal P'ye karşı gelişen otoantikolar, SLE'de tespit edilir. Özellikle depresyon ve psikozla alakalı olabileceği tespit edilmiş ve bazı çalışmalarda nefrit ve hepatitle ilişkilendirilmiştir.(39). Anti Ro/SSA ve Anti La/SSB otoantikoları SLE'de pozitiflik gösteren otoantikolardır. AntiRo (SS-A) % 30 oranında izlenir. SLE için spesifiklik oluşturmamaktadır.

Sicca sendromu, subakut kutanöz lupus, konjenital kalp bloğu ile beraberlik gösteren neonatal lupus ile alakalıdır. AntiLa (SS-B) % 10 oranında izlenir. AntiRo ile birliktelik gösterir. Fosfolipidlere (antikardiyolipin veya lupus antikoagulan) karşı gelişen antikolar, arteriyel venöz tromboz, fetal kayıp, trombositopeni gelişim riskini artırır ve % 50 oranında izlenir (36). Antieritrosit antikoları % 60, antiplatelet antikoları % 30, antinöronal antikolar % 60 oranında izlenir (36). SLE'de, ANCA pozitifliği, yapılan çeşitli çalışmalarda farklı derecelerde bulunmuştur. SLE'de, % 0–93 arasında değişen oranlarda pozitifliği tespit edilmiştir.

Savige ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ANCA pozitifliği ile organ tutulumu, vaskülit mevcudiyeti ve hastalık aktivitesi ile ilişki tespit edilmiş ve SLE

hastalarında, % 20 pozitif bulunabileceği vurgulanmıştır (86). Lupus nefriti olan bireylerdeki çalışmalarda, ANCA mevcudiyetinin bulunduğu, fakat hedef antijenin cathepsin G olduğu ve lupus nefritinin anticathepsin G antikoru ile korelasyonu gösterdiği iddia edilmiştir (87).

Kompleman komponentlerin seviyeleri, çoğunlukla hastalık aktifleştiginde ve aktif renal hastalık sırasında azalır. C3 ve C4 seviyeleri, klinik alevlenmeden önce, genellikle azalır. Bazı çalışmalar düşük C3, C4 seviyelerinin düzeltilmesinin, renal hastalığın prognozunu iyileştirdiğine işaret etmektedir. Total kompleman (CH50) ve C3 seviyelerindeki düşüklük, aktif klinik ya da renal tutulum olmadan da geniş cilt tutulumlarında da izlenmektedir (59). Diğer immunolojik testler; dolaşan immun komplekslerin (C1C) seviyesi, lupus band testi pozitifliği ve kryoglobulinlerin mevcudiyetidir. Hastalarda, antifosfolipid antikorularının mevcudiyetine bağlı olarak, yanlış pozitif VDRL testi ortaya çıkabilmektedir. İzole kompleman (C1r, C1s, C2, C4, C5 ve C8 gibi) eksiklikleri, SLE patogenezinde etkilidir. Çoğu hastada da, inaktif hastalık sırasında da, total kompleman seviyeleri düşük olabilmektedir (59).

2.10. Tedavi

SLE'de tedavi problemleri, stabil hastalıktan çok sonraları da ekserbasyon gelişmesi ve tedavilerin ciddi yan etkileri şeklinde belirtilebilir. Tedavinin seçilmesinde, etkinliğin saptanmasında, tedavi değişimlerinde: hastaların dikkatli ve sık sık monitorize edilmesi önemlidir (88).

Tedavi prensipleri hastalık bulgularını tanıma, aktivitenin kronisiteden ayrımı (aktif raş veya skar, proliferatif aktif glomerulonefrit ya da kronik sekel), aktif hastalık belirtilerinden öncelikli olanları ayırma, aktivitenin süregelen bir şekilde olup olmadığının incelenmesi ve hastalık aktivitesinin kontrol altında tutulabildiği en düşük dozda ilaç kullanımından oluşmaktadır.

Hastalarda ilk önce tedavi seçeneği belirlenmelidir. Öncelikle hastalara verilecek tedavinin konservatif mi, agresif immunsupresif mi olacağı belirlenmelidir (88). Tedavide olanaklar değerlendirilirken, şunlara dikkat edilmelidir (36):

1-Ciddi mortal durumlarda veya organ tutulumlarında, agresif tedaviler düşünölmelidir.

2-Mevcut klinik durumların, geri dönüşümlü olup olmadığı incelenmelidir.

3-Komplikasyonların önlenmesi amaçlanmalıdır (36).

SLE'li hastalar ilk önce hastalıkları hakkında bilgilendirilmelidir. Yorgunluk ve halsizlik, en önemli problemler arasında yer almaktadır. Hastalarda, genellikle bu durum; anemi, ateş, hipotiroidi, hormonal defektler, hiperglisemi, ilaç komplikasyonları gibi faktörlere bağlı gelişebilmektedir. Düzeltilmesi gerekir. Sitokinler ve inflamasyon da bu duruma katkı sağlar (89).

Sigara içen hastalar sigarayı bırakmalıdır. Sigara, aterosklerozun progresyonuna neden olur, SLE insidansını artırır ve dsDNA'ya karşı antikor oluşmasını sağlar (90). Hastalar güneşten korunmalıdır ve güneş koruyucu kremler kullanılmalıdır. Lokal tedaviler, cilt lezyonlarında kullanılabilir (89). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD) ve salisatlar ciddi olmayan artralji, serozit, ateş ve yumuşak doku şişliği gibi, inflamasyon durumlarında faydalı olabilir. Herhangi spesifik bir ajan bu tedaviye üstün değildir. Aspirin, özellikle antifosfolipid sendromun eşlik ettiği durumlar ve tromboza eğilim durumlarında kullanılabilir. Lupus nefritli hastalarda, NSAİD kullanımı, renal toksite açısından risklidir (91).

Antimalaryal ilaçlar major organ tutulumu olmayan, artrit, artralji, halsizlik, raş ile beraberlik gösteren durumlarda verilebilmektedir. Antimalaryal olarak hidroklorokin verilebilir. Başlangıç dozu 400 mg'dır. Etkinliğin izlenmesi için 6-8 hafta gerekir. Retinal toksisite seyrek fakat ciddi yan etkisidir. Tedaviye başlamadan önce, bazal göz muayenesi yapılmalı ve yıllık kontrol edilmelidir. Hidroklorokin; trigliserid, apolipoprotein CIII ve LDL seviyesini de azaltır (92).

Glukokortikoidler, SLE'de kullanılan önemli ilaçlardır. Pulse glukokortikoid tedavisi (Metilprednizolon 1gr, 15–30 mg/kg, 1gr/m² dozunda 1–3 gün verilir.) gerekirse ayda bir tekrarlanır, genelde 0,5–1 mg/kg/gün dozunda oral steroid tedavisi ile devam edilir. Ciddi ve mortal seyreden durumlarda (rapidly progresif glomerulonefrit, miyelopati, ciddi akut konfüzyonel durum, alveoler hemoraji, vaskülit, optik nörit. gibi) verilir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisi (1–2 mg/kg/gün üzeri dozlarda prednizon iv veya oral bölünmüş dozlarda), yine ciddi ve mortal seyreden durumlarda verilir. Yüksek doz glukokortikoid , (0,6–1 mg/kg prednizon iV/po) trombositopeni, hemolitik anemi, akut lupus pnömonisi, diffüz proliferatif glomerulonefrit ya da ciddi fokal proliferatif glomerulonefritte siklofosfamidle beraber, 6–8 haftadan kısa süreli şekilde verilebilir. Orta doz glukokortikoidler (0,125–0,5 mg/kg/gün prednizon po) orta derece SLE alevlenmelerinde (miyozit, ciddi plörezi, optik nörit dışında oftalmopleji, trombositopenide) verilebilmektedir. Ciddi hastalıkta iv siklofosfamid ve siklofosfamid/azathioprinle beraber verilebilir. Düşük doz glukokortikoidler (0,125

mg/kg/gün altında 7,5 mg/kg/gün altındaki dozlarda prednizon po); artrit, hafif konstisyonel semptomlar (analjezik, NSAID, antimalaryal ilaçlara cevapsızsa), generalize lenfadenopati ve idame tedavisinde verilir. Günaşırı glukokortikoid tedavisi, nefrotik sendrom ile birlikte membranöz nefritte (2 mg/kg), glukokortikoid dozu azaltılırken, idame tedavisinde (0,25 mg/kg dozunda glomerulonefrit için) verilebilir. Glukokortikoidler kullanılırken en ciddi problemlerden birisi hipotalamopitüiter adrenal aksın baskılanmasıdır. Bunun yanında Cushing sendromu, hipertansiyon, hipokalemi, ateroskleroz, osteoporoz, osteonekroz, enfeksiyona eğilim, iskelette gelişme geriliği, glokom, katarakt, ciltte artmış frajilite, akne, insomnia, steroide bağlı psikoz, duyu durumda değişiklikler, yüksek dozlarda volum deplesyonu, hipertansiyon, nöropsikiyatrik semptomlar, seyrek olarak kardiyak aritmiler, ani ölüm, nöbetler, intraktabl hıçkırık ve anaflaksi gibi yan etkiler saptanabilir (93).

Siklofosfamid, tedavide yeri olan önemli ilaçlardan birisidir. Birçok çalışma işaret etmektedir ki, uzun ve kısa dönemde, ciddi nefriti bulunan ya da yaşamı tehdit eden hızlı progresif organ tutulumu olanlarda, başlangıç tedavi seçeneğidir. Amerika ve Avrupa'da farklı tedavi rejimleri gündeme gelmektedir. Amerikada ciddi lupus nefriti için standart tedavi rejimi, romatologlar arasında şu şekilde belirlenmiştir:

Genellikle 0,5–1 gr/m² dozlarında düşük dozdan başlayarak lökopeni gelişene kadar doz artımına gidilerek, 6 aylık pulse tedavi uygulanır, daha sonra 3 ayda bir tedaviye devam edilirken Avrupa rejiminde; hastalara standart 500 mg doz 2 haftada bir 6 kez uygulanmış. Her 2 grupta idame tedavi olarak, azothioprine kullanmış. Her iki grupta, renal remisyon oranları aynı saptanmış. Enfeksiyon riski açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış. Fakat yapılan bu çalışma; Avrupa ve Amerika hasta popülasyonlarının, etnik köken farkının, yanıtta farklılıklara neden olabileceğini akla getirmektedir. Diffüz SSS hastalığı, intertisyel pulmoner inflamasyonda, iv siklofosfamid tedavisi uygulanabilir. Sitotoksik tedaviye ek olarak, glukokortikoid tedavi beraber verilebilir. Siklofosfamide bağlı, uzun süreli tedavide ciddi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Özellikle enfeksiyon riskinde artış meydana gelmektedir ve irreversibl ovaryan yetmezlik ortaya çıkabilmektedir. Enfeksiyon olduğu dönemde, nötrofil sayısı düşükse GCSF kullanımı önerilmektedir (88).

Azatioprine: Aktif ve progresif nefritte, siklofosfamid kadar etkin değildir. Fakat erken nefrit ve iv siklofosfamidi takiben, idame tedavide etkindir (94). Çeşitli çalışmalar 5 ila 15 yıllık takipte, sadece glukokortikoidle tedaviye karşın, azatioprinle birleşim tedavisinde, böbrekteki kronik değişikliklerin daha az olduğu, daha az ciddi hastalık

alevlenmelerinin gözleendiği, daha iyi renal fonksiyonların sağlandığı ve daha az glukokortikoid ihtiyacı olduğu saptanmıştır (88). Ayrıca azathioprin, aktif SLE’li hastalarda renal tutulum dışında birçok durumda kullanılmaktadır. Akut hastalığın kontrolünde azathioprinin, yeterince fayda sağlamadığı, bazı çalışmalarla gösterilmiş olmasına karşın, steroid ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. İyi kontrollü lupus hastalarında, yapılan çalışmalarda ilacın bırakılmasının, bırakmayan gruba göre daha ciddi alevlenmelere neden olduğu gösterilmiştir. Ciddi kutanöz lupus ve kronik aktif hepatitin eşlik ettiği durumlarda kullanımı faydalıdır (94). Kronik azathioprin kullanımına bağlı olarak, özellikle herpes zoster gibi fırsatçı ajanlarla artmış enfeksiyon riski, ovaryan yetmezlik, kemik iligi supresyonu (özellikle lökopeni), hepatik hasarlanma, artmış malignensi riski mevcuttur (88).

Mikofenolat Mofetil (MMF): Denovo pürin sentez inhibitörüdür (59). Lenfositler üzerinde antiproliferatif etkileri mevcuttur. B hücreleri tarafından, antikor yapımını azaltırlar. Bu kemirgenler üzerinde ve diffüz proliferatif lupus nefriti olanlarda gösterilmiştir (95). Transplant hastalarında kullanılmaktadır ve birçok merkezde azathioprine tedavisinin yerini almıştır (59).

Bir prospektif randomize çalışmada, 6 ay oral siklofosfamid tedavisini takiben 6 ay azathioprine tedavisi alan gruba, 12 ay MMF alan grup karşılaştırılmış. 12 aylık süreçte enfeksiyon, alopesi, amenore, lökopeni ve ölüm oranları siklofosfamid grubunda daha fazla saptanmış. Relaps oranları ilk 12 aylık süreçte her iki grupta benzerken; 24 aylık takipte MMF grubunda daha yüksek saptanmış (96). Hastaların tümünün Çinli olması, yani etnik köken farkı ve hastalığın ciddiyetinin daha düşük oranda olması, başarı oranının yüksek çıkmasına sebep olabilir şeklinde, değerlendirmeler yapılmıştır. Birçok veri, şunu göstermekte ki; Afrika kökenli Amerikalılarda lupus nefriti daha ciddi seyretmekte ve tedaviye yanıt oranı daha düşük olmaktadır. Yüksek doz steroid ve siklofosfamide yanıt vermeyen hastalar, MMF’e yanıt verebilir (88).

Metotrexat (Mtx): SLE’da bazı hastalarda; artrit, miyozit, vaskülit, serozit, raş, nefrit varlığında etkin olabileceği bildirilmiştir. Çalışmaların çoğu Mtx’in esas olarak, cilt ve eklem tutulumunda etkin olduğunu göstermiştir. NSAİD, antimalaryal ilaçlar, düşük doz steroid tedavisine yanıt vermeyen, kutanöz ve eklem tutulumu olan, hafif hastalıkta daha çok yeri vardır (88). Mtx, hepatotoksite ve sitopeni gibi yan etkiler yapar. Güvenli kullanım için renal fonksiyonlarında, iyi monitörize edilmesi gerekmektedir (94).

Siklosporin: Özellikle proteinuri gibi, SLE'nin bazı klinik durumlarında özellikle faydalıdır. Özellikle membranöz glomerulonefritle yapılan çalışmalar, bu ilaca ilgi uyandırmıştır. Uzun dönem kullanımda siklofosfamid ve azathioprin kadar başarılı değildir (94). Akut ciddi SLE'de, sitotoksik ilaçlarla glukokortikoidlerin kombinasyonu, sadece glukokortikoid tedavisine göre, aktif hastalığın kontrolünde, irreversibl doku hasarının önlenmesinde, idame glukokortikoid tedavisinde glukokortikoid ihtiyacının azalmasında, hayatta kalma süresinin uzamasında daha etkindir. Siklofosfamid, azathioprin'den daha etkin olmakla birlikte, yan etkisi daha fazladır. Uzun süreli siklofosfamid tedavisinde, alevlenme oranı düşüktür fakat daha yüksek oranda toksisiteye sahiptir. İmmünespresif tedavinin ideal süresi, hastadan hastaya değişir. Siklofosfamid, azathioprin ve glukokortikoidlerden oluşan üçlü rejim faydalıdır fakat ciddi oranda yan etkiye neden olur. Siklofosfamid veya azathioprinle yanıt alınmayan veya bu ilaçların tolere edilemediği durumlarda, aylık tekrarlanan pulse metilprednizolon, MMF veya siklosporin kullanılabilir. Ciddi lupus nefritinde, MMF başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Mtx, ciddi hastalıkta etkin değildir. Leflunomid tedavisinde, seçenekler arasında yer almaktadır, fakat henüz bu ilacı önerebilmek için yeterli veri mevcut değildir. Tüm bu tedaviler ve glukokortikoidler ister tek başına, ister sitotoksik ilaçlarla kombine olsun yan etkiler açısından hastaların sık ve yakın monitörize edilmesi gerekmektedir (88).

2.11. Diğer ve Deneysel Tedavi Seçenekleri

Aferez; TTP, kryoglobulinemi, hiperviskozite sendromu gibi problemlerde tedavi seçeneğidir. Sitotoksik ilaçlar ve steroid tedavisine cevap vermeyen, ciddi organ tehditi olan hastalarda, klinik endikasyon varsa uygulanmalıdır. Gebelikte, antifosfolipid ve Anti-Ro/SSA antikörlerin uzaklaştırılması için endikasyonu, henüz araştırma safhasındadır. Ciddi organ tutulumu olmayan durumlarda, kullanılması önerilmemektedir (97). İntravenöz immunglobulin tedavisi de uygulanabilir. Bu tedavi olanağı, lupusun trombositopenisinde etkili olmaktadır (88), aynı zamanda immün nötropenide de etkilidir. İntravenöz immunglobulin uygulamasının, nonhematolojik tutulumlarda etkinliği net olarak belli değildir (92). Hormonal tedavi olarak Danazol, DHEA kullanılabilir (88). İmmünespresif tedavi olanaklarından total lenfoid irradiasyon, otolog stem cell transplantasyonu ile birlikte veya tek başına immünespresif tedavi olarak kullanılabilir (97). Son dönem böbrek yetmezliği oluşan hastalarda diyaliz ve renal transplantasyon gündeme gelebilir (36,59).

B, T hücresi ve kompleman sistemine yönelik tedaviler deneysel aşamadır. AntiCD20 monoklonal antikor, AntiCD40 ligand (L) monoklonal antikor, CTLA4 immunglobulin (Ig), AntiIL10 monoklonal antikor, AntiBLys monoklonal antikor, AntiC5b monoklonal antikor tedavileri, deneysel aşamadır. Anti CD40 ve CD40 ligand (CD40L), B hücre proliferasyonuna sebep olur. Anti CD40L ile SLE hastalarında yapılan Faz1 çalışmada, ilaç iyi tolere edilmiş, ancak etkinliği plasebodan farklı olmadığı için, çalışma sürdürülmemiş. Bazı çalışmalarda, farelerde CTLA4 Ig ve antiCD40L monoklonal antikorların, birbirlerinin etkilerine aditif etkide bulunduğu ve her iki kostimülasyon sinyalinin inhibisyonun, immunsupresif tedavi kullanmadan, hastalığın stabil kalmasına katkı sağladığı izlenmiştir.

CTLA4 Ig ve AntiCD40L monoklonal antikorları, tek ya da ikili olarak, uzun süreli terapatik etki gösterebilir, ancak daha geniş ve daha çok çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. CTLA4 Ig veya CD40 liganda karşı otoantikorlar lupus nefritinin önlenmesinde, fare modellerinde etkin bulunmaktadır. Fakat insanlar üzerinde etkinliği kanıtlanamamıştır. Son zamanlarda yapılan iki klinik çalışma CD40 liganda karşı monoklonal otoantikorlar etkisiz saptanmış, çalışmanın birisinde etkinlik saptanmamış, öteki çalışmada da istenilmeyen yan etkiler tespit edilmiş. IL10 geninde polimorfizm SLE ile alakalıdır. Yapılan pilot çalışmalar aktif hastalığın IL10'a karşı antikorlarla tedavisinin etkili olabileceğini belirtmiştir (98,99).

2.12. Prognoz

SLE'li hastaların 2 yıllık sağkalım oranı % 90–95, 5 yıllık sağkalım oranı % 71–80, 10 yıllık sağkalım oranı % 71–80 ve 20 yıllık sağkalım oranı % 63-70 arasında değişmektedir. Kötü prognoz (10 yıllık mortalite oranı % 50) sebepleri: tanı anında yüksek serum kreatinin seviyeleri (>1,4 mg/dl), hipertansiyon, nefrotik sendrom (24 saatlik idrarda protein düzeyi>2,6gr), anemi (hemoglobin<12,4gr/dl), hipokomplementemi, hipoalbuminemi olarak sayılabilir (36). Afroamerikalarda prognoz daha kötü eğilimli olmaktadır. Genel popülasyona göre mortalite oranları, SLE'de artış göstermektedir. Öte yandan kadın cinsiyet, genç yaş diğer kötü prognostik faktörler arasındadır (100). Hastaların % 25 kadarında birkaç yıllığa remisyon izlenebilir fakat genellikle kalıcı olmamaktadır (36). İlk dekatta sistemik hastalık aktivitesi (böbrek hastalığı gibi), infeksiyon, ateroskleroz, tromboembolik olaylar gibi önemli mortalite sebeplerindedir (36,100). Hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak mortalite oranları zamanla azalma gösterirken ateroskleroz ile ilişkili mortalite oranları azalma göstermemektedir (100).

2.13. Sle ve Srage

Daha önce de belirtildiği gibi sistemik lupus eritematozus (SLE), birçok organın tutulduğu, kronik otoimmün bir hastalıktır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin, etkili olduğu ve self-bileşenlere yönelik çeşitli antikorların yol açması üzerinde durulmuştur (101). Bu otoantikorlar, bağışıklık kompleksleri meydana getirir, bu kompleksler deri ve böbrekler gibi başka dokularda da görülebilir (102, 103). Patofizyolojik mekanizmaların aydınlatılabilmesi için araştırmalar devam etmektedir.

İlerlemiş glikasyon son ürünleri (RAGE) reseptörü, immünoglobulin süper ailesinin çoklu ligand üyesidir. Makrofajlar, nötrofiller ve T hücreleri de dahil birçok bağışıklık hücresi tarafından üretilir ve birkaç ligand sınıfı ile etkileşimde bulunur (104,105). Mevcut durumda bilinen RAGE ligandları; yüksek hareketlilik grubu kutu-1 (HMGB1), İlerlemiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler) ve S100 / calgranulin ailesinin üyelerini kapsamaktadır.

Önceleri bir DNA bağlayıcı protein olarak kabul edilen ve proinflamatuvar mediyatörlerden biri olan HMGB1 yakın zamanlarda hasarla ilişkili bir molekül (DAMP) olarak tanımlandı (106,107). Bu nükleer protein kromatin yapısına ve transkripsiyonel düzenlemeye katılır (108), ve inflamatuvar yanıtı uyarır (109,110). Hücre dışı HMGB1; RAGE, toll-benzeri reseptörler 2 ve 4 (TLR-2 ve TLR-4) ve diğerleri de dahil hücre yüzey reseptörleri ile etkileşim gösterir. HMGB1 ve RAGE arasındaki etkileşim sonucu tip1 interferon oluşur. Bu da SLE patogenezinde önemli rol oynar (111,112). Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin 6 (IL-6), makrofajların HMGB1 aktivasyonu üzerine üretilmektedir (113). Ayrıca, bu sitokinler bazı vücut organlarından ve hastalık alevlenmelerinden sorumludur (114,115). Tüm patofizyolojik süreçlerde RAGE katkısının HMGB1'e bağımlı olduğu da iddia edilmiştir (116). Yüksek serum HMGB1 seviyesi ile lupus aktivitesinin alevlenmesi arasında bir ilişki olduğu bazı çalışmalarda raporlanmıştır (117,118). Bu gözlemlerin sonucunda HMBG1-RAGE yolağının SLE patogenezinde yer aldığı sonucuna varılmaktadır.

Non-enzimatik glikozilasyonun lipidler, proteinler veya nükleik asitler gibi dolaşan bileşiklere bağlandığı bir süreçten kaynaklanan bir başka ligand sınıfı da AGE'dir. Bu peryotta oksidatif stres (OS) ve hipergliseminin rolü vardır (119). Diabetes mellitus (DM) ve Alzheimer gibi bazı hastalıklarda AGE birikimi saptanmıştır. RAGE indüksiyonu, AGE lerin etkisi altında olduğundan RAGE-AGE yolağının da bu hastalıkların patogenezinde rol oynadığı varsayılmaktadır (120,121).

İleri glikasyon son ürünlerinin çözünebilir reseptörlerinin (sRAGE) düşük seviyede olmasının, hastalık durumlarının bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür. Buna karşın bazı hastalık durumlarında sRAGE seviyeleri artabilmektedir. Bu çelişkili bulgular, hastalıklar için bir belirteç olarak düşük sRAGE'in kullanımında şüphe uyandırmıştır.

Yaklaşık 20 adet ilişkili kalsiyum bağlayıcı protein ailesi reseptörü olan ve sadece omurgalılarda eksprese edilen bu reseptörler, gelişmiş glikasyon son ürünleri için reseptör teşkil etmektedir. Bu reseptörler ayrıca hücre içi işlevi değiştiren hücreler olan S100'leri de kapsamaktadır. (122). Ek olarak, birçok vücut hücresi inflamasyon sırasında S100'leri serbest bırakır; bundan dolayı, hastalık aktivite ölçüsü olarak kabul edilebilirler (123,124). Ayrıca, S100A8 /A9 ile SLE hastalık aktivitesinin yüksekliği arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bundan dolayı SLE hastalarında enfeksiyon için güvenilir bir marker olarak kullanılabileceğini düşünülmektedir (125). Reseptörün kesik bir formu olan çözünebilir RAGE (sRAGE), esas reseptörle aynı konfigürasyona sahiptir ve sitozolik ve transmembran alanları yoktur. Çözünebilir reseptörlerin üretilmesinden başlıca iki mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Bunlar ya messenger ribonükleik asidin (mRNA) ya da membrana bağlı metalloproteinaz formunun yarılmış ürünlerinden oluşan alternatif birleşiminden türetilmiştir (126,127). Hem sRAGE, hem de esas RAGE aynı ligand bağlanma spesifitesine sahip bulunmaktadır. sRAGE HMGB1 gibi pro-inflamatuar ligandlar için bir tuzak gibi davranabilir ve RAGE'nin hücre yüzeyi ile etkileşimlerini engelleyebilir (128). Ayrıca sRAGE, RAGE'ye bağlanır ve dimerizasyonunun engellenmesine yol açar. Bu da nükleer faktör-KappaB (NF-κB) yolaklarının artışına sebep olur. Bundan dolayı serum sRAGE seviyelerinin azalması, RAGE sinyalleme ve inflamasyonun uyarılmasını indükler. Bazı kronik inflamatuvar hastalıkta, örneğin multipl skleroz (MS), primer Sjögren sendromu ve romatoid artrit (RA) düşük serum sRAGE düzeyleri saptanmıştır (129,130).

Şimdiye kadar, SLE hastalarında serum sRAGE seviyelerini inceleyen iki çalışma bulunmaktadır ve çelişkili sonuçlar raporlanmıştır (131,132). Buna karşın deney hayvan modelleri sRAGE'nin terapötik rolü hakkında cesaret verici sonuçlar ortaya çıkarmıştır (133,134). Bu araştırmalar, kronik inflamatuvar hastalıklar için gelecekteki bir terapötik hedefi temsil edebileceğini ortaya çıkarmaktadır.

Bu çalışmada, hastalık aktivitesi ve klinik ve laboratuvar parametreleri ile ilişkili olup olmadığını ortaya çıkarmak için plazma sRAGE düzeylerini araştırdık.

2.13.1. Age-Rage Aksı

AGE'ler, protein, nükleik asid ve lipidlerin oksidasyon ile nonenzimatik glikasyonu sonucunda geri dönüşümsüz şekilde meydana gelen karmaşık bir grup moleküldür (135-137). AGE'lerin meydana gelmesi öglisemik şartlarda yavaş bir şekilde ilerler, ancak hiperglisemi, oksidatif stres ve protein ve lipid turnover'nın uzadığı durumlarda hızlanmaktadır (138). AGE'ler için dört reseptör bulunmaktadır: tam uzunluklu RAGE, N-kesikli RAGE ve iki izoforma sahip C-kesikli RAGE. C-kesikli RAGE'nin iki izoformu: sRAGE ve esRAGE'dir. Tam uzunluktaki RAGE, immünoglobulin süper ailesinden hücre yüzeyi reseptörünün multiligand bir üyesidir (139). Birçok ligandlara bağlanması, hücre içi sinyallemenin düzenlenmesi, nükleer faktör kappa-B'nin aktivasyonu, gen ekspresyonu ve inflamatuvar sitokinlerin oluşması ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesi yoluyla birkaç hücre fonksiyonunda değişime neden olur (140-142).

AGE'lerin ve RAGE'nin etkileşiminin hücre fonksiyonunda olumsuz etkileri vardır, hastalığın progresyonuna neden olmaktadır. N-kesilmiş RAGE plazma membranında bulunmaktadır, ancak fonksiyonu yeteri kadar anlaşılmamıştır. C-kesilmiş izoformlarda sitosolik ve transmembran alan yoktur ve kanda dolaşır. C-kesilmiş RAGE'nin iki izoformu bulunmaktadır: total çözünebilir RAGE (sRAGE) ve esRAGE. sRAGE, disintegrinlerin ve MMP'lerin aracılık ettiği nativ membran reseptörünün bölünmesi sonucunda meydana gelir (143). esRAGE doğal membran reseptörünün alternatif birleşiminden meydana gelir. Sağlıklı hastalarda sRAGE serum düzeyleri esRAGE'den beş kat daha fazla olarak bulunmaktadır (144). sRAGE ölçümü esRAGE'yi de içermektedir. Hem sRAGE hem de esRAGE, RAGE ligandlarını ayırmak veya ligand bağlanması için tam RAGE ile yarışmak suretiyle RAGE ligandları için bir tuzak olarak hareket eder ve sonuçta AGE-sRAGE etkileşimine karşı sitoprotektif etkiye sahiptir (145).

2.13.2. sRAGE ya da esRAGE Düzeylerinin Arttığı Hastalıklar/Durumlar

Koroner arter hastalığı ya da aterosklerotik problemi bulunan tip 2 diyabetli hastalarda serum sRAGE ve esRAGE düzeyleri yüksektir (146,147). Tip 2 diyabette serum sRAGE düzeyleri kontrollerle karşılaştırıldığında yükselmiştir (148). Öte yandan Tip 2 diyabetli hastalarda diğer kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük serum sRAGE düzeyleri bildirilmiştir (143).

Challier ve ark (149), serum sRAGE düzeylerinin diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, tip 1 diyabette daha yüksek olduğunu raporlamışlardır. Tip 1 diyabetik hastalarda daha yüksek sRAGE seviyeleri, fatal ve non-fatal insidental kardiyovasküler

hastalık ile alakalıdır (150). Öte yandan, diyabetik olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında tip 1 diyabette esRAGE seviyeleri azalmıştır (143, 149, 151). Yüksek sRAGE düzeyleri, böbrek fonksiyon bozukluğu, özellikle de son dönem böbrek yetmezliği bulunan hastalarda raporlanmıştır (152, 153). Tip 1 diyabette sRAGE plazma düzeyleri ile makro ve mikrovasküler komplikasyonlar ve renal disfonksiyon arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (154). Azalmış renal fonksiyonlu hastalarda artmış sRAGE düzeyleri raporlanmıştır. Son dönem böbrek hastalığı ile alakalı renal fonksiyon bozukluğu, serum sRAGE seviyelerini etkilemektedir (155). Bu veriler tip 1 ve tip 2 diyabetlilerde serum sRAGE seviyelerinin arttığını ancak esRAGE seviyelerinin düştüğünü belirtmektedir. Böbrek disfonksiyonu ve son dönem böbrek hastalığı bulunan hastalarda serum sRAGE seviyeleri de artış göstermektedir.

2.13.3. sRAGE ya da esRAGE Düzeylerinin Azaldığı Hastalıklar/Durumlar

Bazı araştırmacılar, diyabetik olmayan erkeklerde koroner arter hastalığı ve aterosklerotik hastalığı bulunan hastalarda serum sRAGE düzeylerinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (156–161). Koroner arter hastalığı ve aterosklerozun yanı sıra, hiperkolesterolemi, esansiyel hipertansiyon ve Alzheimer hastalığı ile vasküler demansta da düşük sRAGE düzeyleri raporlanmıştır (161-164). sRAGE seviyeleri, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda anlamlı düzeyde daha düşüktür (165,166). esRAGE düzeyleri, hem diyabetik hem de non-diyabetik kalp yetmezliği hastalarında azalmıştır (167). Bu veriler, diyabetik olmayan hastalarda hem sRAGE hem de esRAGE düzeylerinin azaldığını göstermektedir.

2.13.4. Hastalık Durumunda Dolarımdaki AGE Düzeylerinin Değişimi

Koroner arter hastalığı olan hastalarda AGE'lerin serum düzeyi yüksekliği saptanmıştır (160, 168, 169). Komplike olmayan tip 1 diyabeti olan kişilerde AGE'lerin seviyeleri %20 ila %30 daha yüksektir ve koroner arter hastalığı ya da mikroalbuminüri ile komplike tip 2 diyabetli kişilerde %40-100 daha yüksektir (173,174). Kihovd ve ark(174), non-diyabetik kontrol gruplarıyla karşılaştırılan tip 2 diyabetli hastalarda serum AGE düzeylerinin arttığını ve koroner kalp hastalığı (KKH) olan tip 2 diyabetik hastalarda, koroner kalp hastalığı olmayanlara kıyasla yine serum AGE düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir. Serum AGE seviyesi koroner arter hastalığı veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, diyabet olsun ya da olmasın, artmıştır (175,176). Hemodiyalizli diyabetik hastalarda serum AGE düzeyleri, normoalbuminüri ve mikroalbuminüri olan hastalardan altı kat daha yüksektir (177). Serum AGE seviyeleri, son dönem böbrek

hastalığı olan hastalarda, kontrol hastalarına göre 5-100 kat daha yüksektir (178-180). Bu sonuçlara göre diyabet ve böbrek hastalığı olan hastalarda dolaşımdaki AGE düzeylerinin çok daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Endojen AGE'ler, AGE oluşumu (hiperglisemi ve oksidatif stres) ve AGE'lerin renal atılım seviyesi ile belirlenir. AGE'lerin oluşumu ve birikimi, diyabetin hızlandırılmış formlarında görülmektedir.

Diyabetik nefropatide serum AGE seviyesinin, artmış oluşumdan ziyade böbrek atılımının azalmasından meydana geldiği saptanmıştır (177). Böbrek fonksiyon bozukluğu, hem diyabetik hem de non-diyabetik olgularda AGE'lerin klerensini azaltır (181).

2.13.5 sRAGE Bazı Hastalıklarda Azalıp Bazılarında Artarken; esRAGE Neden Bütün Hastalıklarda Azalmaktadır?

sRAGE ve esRAGE, AGE'lerle bağlanarak AGE ve RAGE etkileşiminin etkisini inhibe eder. Hem sRAGE hem de esRAGE yaşla ilişkili hasarı bir tuzak olarak harekete geçirerek nötralize eder. Düşük sRAGE seviyeleri, birçok hastalıkta biyobelirteç olarak öne sürülmüştür (155-166). Diyabetli hastalarda, kontrol hastaları ile karşılaştırıldığında sRAGE seviyeleri yüksek bulunmaktadır (146-150). Bu veriler düşük serum sRAGE seviyelerinin, bütün hastalıklarda biyobelirteç olarak kabul edilemeyeceğini akla getirmektedir. Bu, diyabetik hastalarda serumda sRAGE seviyelerinin neden yükseldiğine ve esRAGE'nin azaldığına dair sorular meydana getirmektedir.

Diyabetli hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek AGE ve sRAGE düzeylerine sahiptir ve serum AGE'leri serum sRAGE ile pozitif ilişkilidir. AGE'ler farklı dokularda RAGE ekspresyonunu arttırırlar (182,183). Serum AGE düzeyleri ve endotelial RAGE ekspresyonları arasında yakın bir korelasyon bulunmaktadır (184). AGE'ler RAGE ile eş yerleşimlidir ve AGE'den zengin damar yapılar, RAGE immünreaktivitesini arttırır (185,186). Aynı zamanda serum AGE ve sRAGE düzeyleri arasında da pozitif bir korelasyonun bulunmaktadır (148). Serumdaki esRAGE düzeyleri, tip 1 diyabetli hastalarda AGE düzeyleri ile korele bulunmuştur (187). Serum sRAGE düzeyleri, hem diyabetik hem non-diyabetik hastalarda serum AGE düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (148). Ayrıca serum sRAGE düzeylerinin, damar duvarındaki AGE düzeyleriyle korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir (188). Yamagishi ve ark. (189), serumdaki sRAGE düzeylerinin, nondiyabetik genel popülasyonda serum AGE düzeyleri ile alakalı olduğunu bildirmişlerdir ve ayrıca, serum esRAGE düzeyleri ile paralel olarak, serum sRAGE düzeylerinin de arttığını bildirmişlerdir. sRAGE düzeyleri hem tip 1 hem tip 2 diyabette artmaktadır (146-150) ayrıca renal hastalıklarda da artmıştır (153-155).

Diyabet ve böbrek yetmezliğindeki yüksek sRAGE seviyelerinin, serum AGE düzeylerinde belirgin bir artışa ve RAGE'nin ekspresyonunu arttırabilir. Hem sRAGE hem de esRAGE, RAGE'den türetildiği için, RAGE'de bir değişiklik olursa, sRAGE ve esRAGE'de de değişim meydana gelmektedir. O zaman neden diyabet ve böbrek hastalığında sRAGE yükselirken esRAGE azalır?

esRAGE, RAGE'nin eklenmiş bir varyantıdır ve sRAGE, MMP'lerin aracılık ettiği proteolitik olarak bölünmüş bir şeklidir (143,190). sRAGE düzeylerinin diyabet ve böbrek hastalığında yükselmesinin nedeni, artmış MMP düzeyi ile ilişkili olabilir. Yüksek MMP seviyeleri sRAGE oluşumunu arttıracaktır. Diğer hastalık durumlarına kıyasla diyabet ve böbrek hastalığındaki yüksek AGE seviyeleri, RAGE ekspresyonunu ve dolayısıyla sRAGE oluşumunu arttıracaktır. Bu durumda da, MMP'lerin diyabet ve böbrek fonksiyon bozukluğunda neden artacağı sorusu ortaya çıkmaktadır.

Bu bağlamda, AGE'lerin makrofajlarda MMP-9 ekspresyonunu ve üretimini uyardığı bildirilmiştir (191). Diyabetiklerde vasküler MMP-9 aktivitesi artış göstermektedir (192). AGE'ler insan osteoartritik kondrositlerinde MMP-1, -3, -9 ve -13 ekspresyonunu arttırmaktadır (193-195). Uemura ve arkadaşları (196) diyabetiklerde vasküler MMP-9'da artış olduğunu bildirmişlerdir. AGE'ler MMP-2 ve MMP-9 ekspresyonunu indüklemektedir (197-199). MMP-2 ve MMP-9'un ekspresyonu, tip 2 diyabet hastalarında artmıştır (200). Diyabet ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda serum AGE seviyelerinin belirgin olarak artması nedeniyle, MMP düzeylerinin bu şartlarda belirgin bir şekilde artması beklenmektedir.

AGE'lerin RAGE ile etkileşimi ROS üretimini artırır (138,141-143). ROS'un, MMP'lerin ekspresyonunu ve aktivitesini arttırdığı bilinmektedir (201,202). Ekspresyon ve aktivitedeki artışlar serumdaki sRAGE düzeylerini artırır. Yüksek seviyede sRAGE olmasına rağmen, diyabetik komplikasyonlar meydana gelmektedir. Bu, sRAGE serum seviyelerindeki artışın, serum AGE'lerini etkili bir şekilde temizlemek için yeterli olmamasından kaynaklanabilir.

2.13.6. AGE-RAGE Aksı ile İlişkili Hastalıklar için Önerilen Biyomarkerlar

Plazma sRAGE VE esRAGE nin seviyeler hastalık durumunda azalır veya yükselir. Azalmış serum sRAGE (156-167) ve esRAGE (144, 149, 151, 203) düzeylerinin hastalıklara yönelik biyomarkerler olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, sRAGE ve esRAGE'nin diğer bazı hastalıklarda yükseldiği bilinmektedir. sRAGE veya esRAGE tek başına bir hastalığın evrensel biyobelirteci olmayabilir, çünkü serum seviyeleri bazılarında

yükselirken diğerlerinde azalabilmektedir. AGE – RAGE eksenini dört bileşeni içerir: AGE'ler, hücre reseptörleri RAGE'ler, dolaşımdaki reseptörleri sRAGE ve esRAGE. İnsanlarda, hücre reseptörü RAGE'yi ölçmek mümkün değildir. Bununla birlikte, AGE'ler, sRAGE ve esRAGE serumda ölçülebilir. sRAGE ve esRAGE hücresindeki diğer oyuncular, AGE-RAGE sistemi ile ilişkili hastalıklar için evrensel biyobelirteç denkleminde önemsenmelidir. Sadece düşük sRAGE bir hastalık biyo-belirteci olarak kabul edilirse, diyabet ve böbrek fonksiyon bozukluğu durumlarında, serumda arttığı için biyobelirteç özelliğini kaybeder. Benzer şekilde, sadece düşük serum esRAGE hastalığı biyobelirteç olarak kabul edilirse, o zaman seviyelerinin yükseldiği hastalıklar için geçerliliğini kaybedecektir. Hastalıklar için uygun bir evrensel biyomarker tanımlamak üzere, serum AGE seviyeleri ile birlikte sRAGE ve esRAGE serum seviyeleri dikkate alınmalıdır.

AGE, evrensel bir biyobelirteç formülasyonunda önemli bir etkidir. Artan sRAGE seviyelerine rağmen, diyabetlerde komplikasyonlar meydana gelir. Bu, serum AGE'lerinin yükselme düzeylerinin sRAGE'nin yükselmesinden daha yüksek düzeyde olduğunu düşündürmektedir. Yüksek serum sRAGE seviyeleri, büyük miktarda AGE'yi etkili bir şekilde işlemek için yeterli değildir. Hastalık biyobelirteçleri için hem AGE'leri hem de dolaşımdaki RAGE'leri kullanarak evrensel bir denklem geliştirmek, bilimsel açıdan daha sağlam olacaktır. Hastalığın biyobelirteçleri için birleşik formül, $AGEs / sRAGE$ veya $AGEs / esRAGE$ olmalıdır. Bu formül, AGE-RAGE eksenini ile ilişkili hastalıklar için biyobelirteç olarak, tek başına sRAGE veya esRAGE'den daha iyi olacaktır. Sağlıklı bireylerde serum sRAGE seviyeleri esRAGE'den beş kat daha fazla olduğundan, AGE'ler / sRAGE oranı; AGE / esRAGE'den daha iyi biyobelirteç olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğinde takip edilen 18 SLE'li hasta ve SLE'li olmayan 21 kontrol grubu çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cins, hastalık başlangıcından bu yana kadar geçen süre gibi sosyo-demografik özellikler kaydedildi. Çalışmamız Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan 21.3.2018 tarih ve 2018/06 sayılı karar ile onaylandı.

3.1. Laboratuvar Ölçümleri:

İnsan sRAGE serum düzeyleri ticari ELİSA kiti (BioVendor Research and Diagnostic Products), otomatik ELİZA okuyucu (Thermo Scientific, Finland) ve bilgisayar programı (Skanlt for Multiscan FC 2.5.1) kullanılarak ELİZA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle belirlenmiştir. Duyarlılık 19,2 pg/mL ve analiz aralığı 1 pg/mL-3200 pg/mL'dir. Çalışma-içi CV <5,3% ve çalışmalar-arası CV <8,8% dir. Sonuçlar ng/mL olarak belirlenmiştir.

3.2. Klinik Ölçümler:

SLE öyküsü, klinik tutulum şekilleri (artrit nefrit, raş, nörolojik tutulum, vaskülit, serözit, myozit), hastalık aktivasyon ölçümü (SLEDAI), aldıkları tedaviler hastaların dosyaları taranarak tespit edildi.

3.3. Dışlama Kriterleri:

Kontrol grubuna diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı ve diğer romatolojik hastalığı olanlar alınmadı.

3.4. İstatiksel Analiz:

Verilerin değerlendirilmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenlerden iki grup karşılaştırmaları bağımsız örneklerde t testi ile gerçekleştirilmiştir. Normal dağılamayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki dağılım ilişkisi Kikare testi ile incelenmiştir. İstatistik parametreleri olarak frekans (n), oran(%), ortalama,

standart sapma, medyan min-max kullanışmıştır. İstatiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS versiyon 22 programından yararlanılmıştır.



4. BULGULAR

SLE'li hasta grubu ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7' de gösterilmiştir. Çalışmaya 18 SLE hastası (E/K: 1/17) ve kontrol grubu olarak 21 hasta (E/K: 2/19) alındı. SLE'li hastalarda ortalama plazma sRAGE düzeyi ($949,8 \pm 397,0$) sağlıklı kontrol hastalarına göre düşük saptandı ($954,9 \pm 341,9$) ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,966$). Aktif SLE'li hastalarda plazma sRAGE düzeyleri ($1527,5 \pm 327,2$), inaktif SLE'li hastalardaki sRAGE düzeylerinden yüksek saptandı ($784,8 \pm 223,4$) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$).

SLE'li hastalarda SLEDAI ile sRAGE düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,628$, $p=0,005$), aynı zamanda aktif hastalık ile pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,695$, $p=0,001$).

Tablo 4.1: Çalışma ve kontrol grubunun demografik verileri

| PARAMETRELER | İNAKTİF SLE(n=4) AKTİF SLE(n=14) | SAĞLIKLI KONTROLLER (n=21) |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|
| Yaş (yıl, ort \pm SD) | $39,7 \pm 11,0$ | $40,9 \pm 7,8$ |
| Cinsiyet (erkek/kadın) | 1 / 17 | 2 / 19 |
| Hastalık süresi (ay, ort \pm SD) | $49,9 \pm 40,6$ | |
| Boy (ort \pm SD cm) | $163,2 \pm 10$ | |
| Kilo (ort \pm SD kg) | $68,5 \pm 12$ | |
| BMI (ort \pm SD kg/m ²) | $26,9 \pm 2,3$ | |

Tablo 4.2: SLE'li hastalarda tedavi

| TEDAVİ | SLE'Lİ HASTALAR |
|---|-----------------|
| Tedavisiz (n(%)) | 1 (%5,6) |
| Monoterapi (n(%)) | 5 (%27,8) |
| Polifarmasi (n(%)) | 12 (%66,7) |
| Steroid (n(%)) | 15 (%83,4) |
| Siklofosfamid (n(%)) | 5 (%27,8) |
| Hidroksiklorokin (n(%)) | 3 (%16,7) |
| Mikofenolatmofetil (n(%)) | 5 (%27,8) |
| Azatiopürin (n(%)) | 7 (%38,9) |
| Metotreksat (n(%)) | 4 (%22,3) |
| Ritüksimab (n(%)) | 2 (%11,1) |
| İntravenöz immünglobülin (IVIG) (n(%)) | 2 (%11,1) |

Tablo 4.3: SLE ve antikorlar (n=18)

| | N=Antikor Pozitif Hasta Sayısı |
|------------------------------------|--------------------------------|
| Direkt coombs (n (%)) | 8 (%44,4) |
| Anti dsdna (n(%)) | 18 (%100) |
| Anti ro (n(%)) | 12 (%66,6) |
| Anti la (n(%)) | 12 (%66,6) |
| Anti kardiyolipin ıgM (n(%)) | 14 (%77,7) |
| Anti kardiyolipin ıgA(n(%)) | 13 (%72,2) |
| Anti kardiyolipin ıgG(n(%)) | 13 (%72,2) |
| Anti beta2 glikoprotein ıgM (n(%)) | 14 (%77,7) |
| Anti beta2 glikoprotein ıgA (n(%)) | 12 (%66,6) |
| Anti beta2 glikoprotein ıgG(n(%)) | 14 (%77,7) |

Tablo 4.4: SLE ve Laboratuvar Parametreleri

| | N=Örneklem Sayısı | Ortalama | Aralık |
|--------------------------------|-------------------|--------------|--------------|
| Ldl (mg/dl) | 18 | 90,0 ± 16,1 | (50-110) |
| Trigliserit (mg/dl) | 18 | 134,5 ± 71,6 | (41-315) |
| Sedimentasyon (mm/saat) | 18 | 20,5 ± 8,7 | (4-42) |
| Crp (mg/lt) | 18 | 9,6 ± 19,2 | (3-85) |
| Glukoz (mg/dl) | 18 | 88,8 ± 11,0 | (74-112) |
| Lenfosit (10 ⁹ /lt) | 18 | 1502 ± 516,1 | (640-2300) |

Tablo 4.5: SLE ve Klinik Bulgular

| SLE Tutulum Paterni | İnaktif SLE (n=4) |
|----------------------------|---------------------|
| | Aktif SLE (n=14) |
| Raş (n(%)) | 5 (%27,8) |
| Nörolojik problem (n(%)) | 3 (%16,7) |
| Artrit (n(%)) | 8 (%44,4) |
| Lupus Nefriti (n(%)) | 4 (%22,2) |
| Vaskülit (n(%)) | 3 (%16,7) |
| Serozit (n(%)) | 3 (%16,7) |
| Miyozit (n(%)) | 0 (%0) |
| Hematolojik tutulum (n(%)) | 14 (%77,8) |

Tablo 4.6: sRAGE Düzeyleri İle Klinik ve Laboratuvar Parametrelerin Karşılaştırılması

| Grup | sRAGE r değeri | sRAGE p değeri |
|--------------------------|----------------|----------------|
| Yaş | 0,20 | 0,20 |
| Tanıdan sonra geçen süre | 0,57 | 0,73 |
| Cinsiyet | -0,06 | 0,67 |
| Fotosensivite | -0,01 | 0,96 |
| Oral ülser | -0,02 | 0,92 |
| Malar raş | 0,49 | 0,03 |
| Discoid raş | -0,39 | 0,10 |
| Akut deri lupusu | 0,11 | 0,50 |
| Avasküler nekroz | -0,23 | 0,34 |
| Kronik deri lupusu | -0,30 | 0,84 |
| Nörolojik hastalık | -0,07 | 0,77 |
| Artrit | 0,91 | 0,58 |
| Nefrit | 0,00 | 0,99 |
| Vaskülit | -0,01 | 0,91 |
| Serozit | 0,00 | 0,96 |
| Myozit | 0,01 | 0,91 |
| Aktif hastalık | 0,69 | 0,00 |
| Şu an monoterapi | 0,00 | 0,99 |
| Polifarmasi | 0,05 | 0,74 |
| Tedavisiz | 0,00 | 0,99 |
| Reynault | 0,10 | 0,91 |
| Hematolojik problem | -0,56 | 0,01 |
| Ldl | 0,19 | 0,43 |
| Trigliserit | -0,1 | 0,96 |
| Glukoz | -0,08 | 0,75 |
| SLEDAI | 0,62 | 0,00 |
| ANA | 0,04 | 0,86 |
| Sedimentasyon | 0,00 | 0,99 |
| Crp | 0,06 | 0,69 |
| C3 | 0,05 | 0,73 |
| C4 | 0,16 | 0,31 |

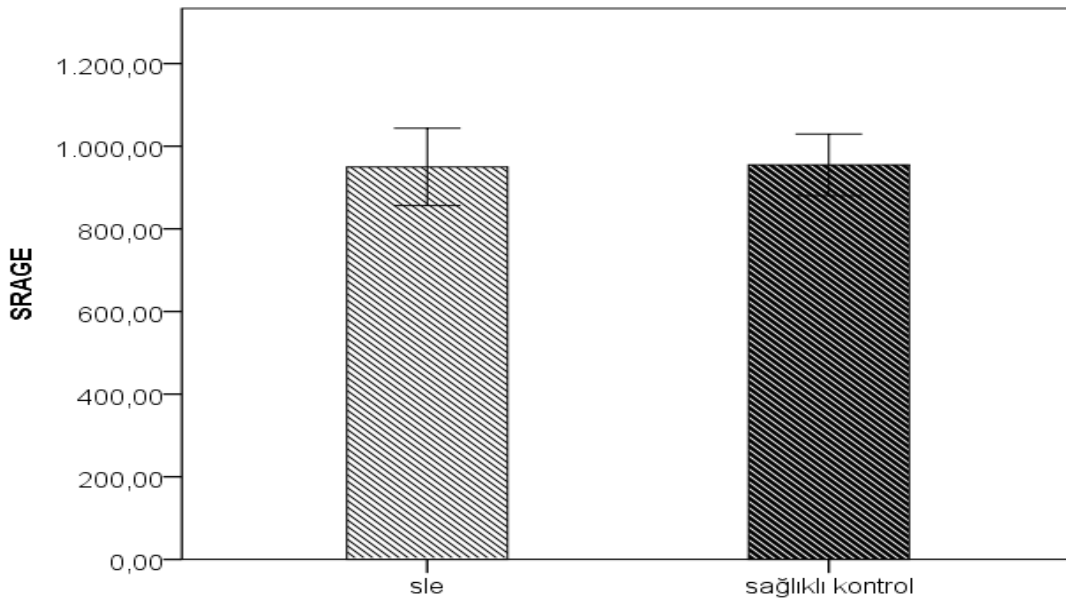
Tablo 4.7: SLE ve Laboratuvar Aktivasyon Parametreleri

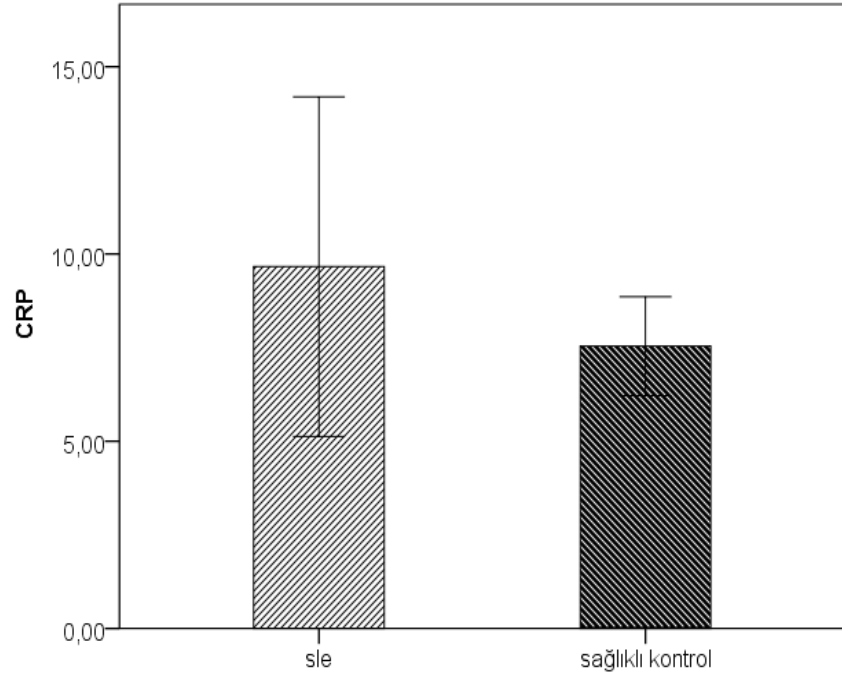
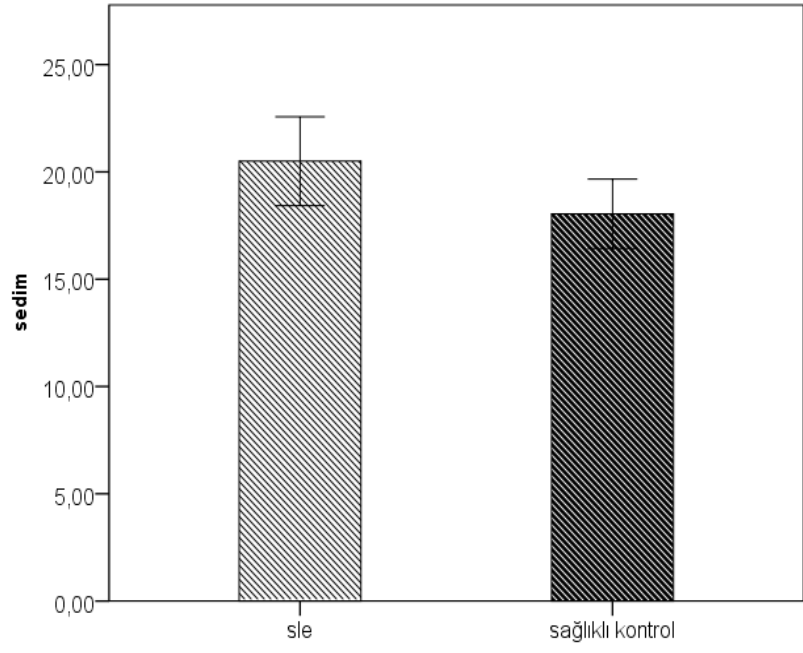
| | SLE'li hasta (n=18) | Kontrol grubu (n=21) | p değeri |
|------------------|--------------------------|-------------------------|----------|
| sRAGE (ort ± SD) | (949,8 ± 397,0) | (954,9 ± 341,9) | 0,96 |
| Sedim (mm/sa) | (20,5 ± 8,7) | (18,0 ± 7,4) | 0,35 |
| Crp (mg/lt) | (9,6 ± 19,2) | (7,5 ± 6,0) | 0,63 |

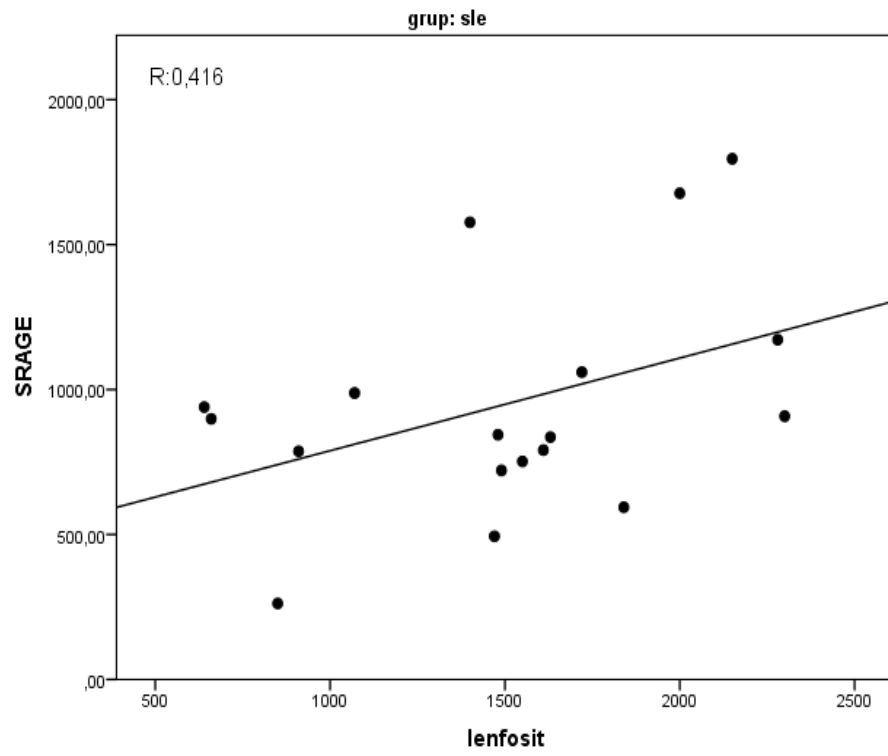
SLEli Hastalarda Tedavinin Plazma sRAGE Düzeyine Etkileri

SLE'li hastalarda farklı tedavi modalitelerinin plazma serum sRAGE düzeyine olası etkilerini araştırmak için tedavi alan ve tedavisiz hastalardaki plazma sRAGE düzeylerini karşılaştırdık. Hiç tedavi almayan 1 hastanın plazma sRAGE seviyesi "1172", monoterapi alan hastalarda plazma sRAGE düzeyi ortalama "936,81 ± 405,3" ve sağlıklı kontrol grubunun plazma sRAGE düzeyi (954,9 ± 341,9) idi. Polifarmasi uygulanan SLE hastalarının plazma sRAGE düzeyleri ortalama "915,3 ± 442,4" idi. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,581, p=0,617).

Yaptığımız çalışmada SLE klinik özellikleri olarak fotosensivite, oral ülser, malar raş, diskoid raş, akut deri lupusu, kronik deri lupusu, avasküler nekroz, artrit, nefrit, vaskülit, serözit, myozit, reynault bulgularını ele aldık. Plazma sRAGE düzeyi ve SLE'nin klinik bulgularından malar raş arasında pozitif korelasyon tespit edildi (r=0,49, p=0,03).







5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, SLE'li hastalarda plazma sRAGE düzeyinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu, fakat aktif SLE'li hastalardaki plazma sRAGE düzeyinin inaktif SLE'li hastalardaki plazma sRAGE düzeyinden daha yüksek olduğunu saptadık. SLE'li hastalardaki azalmış sRAGE düzeyleri, bu çözümlü reseptörün tüketimi ile açıklanabilir. Renard ve ark. (204) sRAGE - ligand komplekslerinin kandan dalak ve / veya karaciğer yoluyla elimine edildiğini ortaya atmıştır. Önemli bir RAGE ligandı olan HMGB1 seviyesinin SLE (205,206) de arttığı, enflamatuvar süreç sırasında sRAGE'nin bağlanmasına ve tüketilmesine neden olduğu gösterilmiştir. SLE hastalarındaki sRAGE düzeylerinin alternatif splicing(uç birleştirme) ve proteinazlarla ayarlanması da mümkündür ve gelecekteki araştırmalarda bu olasılığın netleştirilmesi gerekir. sRAGE, sadece RAGE üzerindeki önleyici etkilerini sergilemek için bir tuzak işlevi görmeyebilir, aynı zamanda daha doğrudan bir şekilde, homodimerlerin (208) oluşumunu bloke etmek için hücre yüzeyi RAGE'ye bağlanma işlevi görebilir. Bu nedenle, artmış RAGE-aracılı pro-inflamatuvar sinyalleme (207) katkıda bulunabilecek sRAGE seviyelerinin azalması SLE patolojisinde RAGE'nin rolünü desteklemektedir. Sonuçlarımız, SLE'li hastalarda kan sRAGE seviyelerinin sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu başka bir çalışmadan farklılık göstermekteydi. Sessiz SLE'liler ile karşılaştırıldığında kan sRAGE seviyelerinin aktif hastalık sırasında anlamlı şekilde arttığını gösteren bahsedilen çalışma ile benzer sonuçlar ortaya koydu. sRAGE seviyelerinin farklı bulunmasının nedeni hastaların ilaç kullanımı ve hasta sayısının azlığı ile açıklanabilmektedir. (sadece SLE'li 18 hasta). C.Y.Ma ve ark nın çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da SRAGE düzeyleri ile yaş veya hastalık süresi arasında bir ilişki gözlenmedi (210).

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum sRAGE'nin artabileceğini göstermektedir (211).

Yaptığımız çalışmada SLE klinik özelliklerinden fotosensivite, oral ülser, malar raş, diskoid raş, akut deri lupusu, kronik deri lupusu, avasküler nekroz, artrit, nefrit, vaskülit, serözit, myozit, reynaud bulgularını ele aldık. Plazma sRAGE düzeyi ve SLE'nin klinik bulgularından malar raş arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Tan ve ark. (212), serum sRAGE'nin tip 2 diyabetli hastalarda nefropatinin ciddiyeti ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir. Bahsedilen çalışmada normal ve düşük eGFR'li hastalar arasındaki plazma sRAGE farkı lupus nefritinde istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bazı çalışmalar,

sRAGE seviyelerinin farklı terapötik tedavi ile modüle edilebileceğini göstermiştir (213-215). Pullerits ve ark. metotreksat ile tedavi edilen RA hastalarının sinovyal sıvısında, hastalık modifiye edici veya antiromatizmal tedavi uygulanmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bir sRAGE seviyesinin bulunduğunu bildirmiştir. Ancak kan sRAGE düzeyindeki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (216). Bahsedilen çalışmada, antilupus tedavisi alan SLE'li hastalar, tedavi edilmemiş hastalarla karşılaştırılabilir plazma sRAGE seviyeleri göstermişken, kısa süreli tedavi alan hastalar plazma sRAGE seviyelerinde hemen bir azalma göstermiştir. Bazı çalışmalarda SLE tedavi süresinin de sRAGE düzeyine etkili olabileceği söylenmiştir. Otoantikor üretimi SLE'nin önemli bir özelliğidir. Bununla birlikte, SLE'de otoantikorlar ve sRAGE seviyeleri arasındaki ilişki bildirilmemiştir. Yapılan bir çalışmada ANA negatif olan SLE hastalarının ANA pozitif hastalarla karşılaştırılabilir sRAGE seviyesine sahip oldukları bildirilmiştir. Ayrıca, anti dsDNA, anti - Sm için pozitif olan hastalarda, plazma sRAGE seviyeleri negatif emsallerine göre istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Bu sonuçlar, sRAGE seviyesinin otoantikor üretimi ile ilişkili olmadığını göstermiştir. RAGE, lökosit göçünde rol oynamaktadır.

Chavakis ve ark. (217), hücreye bağlı RAGE'nin, lökosit integrin Mac 1 için bir karşı reseptör işlevi gördüğünü ve doğrudan lökosit alınma dahil olduğunu bildirdiler. Bu bağlamda, sRAGE'nin lökosit göçünün potansiyel bir inhibitörü olarak işlev gördüğü ileri sürülmüştür. C.-Y. Ma ve ark nın yaptığı bir çalışmada (210) sRAGE düzeyleri ve periferik kan lökositleri arasındaki negatif korelasyon, sRAGE'nin SLE'deki inflamasyon süreci ile ilişkili olduğunu gösteren dolaylı bir kanıt olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

SLE multiorgan tutulumunun bulunduğu geniş bir klinik çeşitlilik gösteren ve tahmin edilemeyen bir klinik süreç izleyen, prototipik otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Çalışmamızda, SLE'li hastalarda plazma sRAGE düzeyinin sağlıklı kontrollerden daha düşük olduğunu, fakat aktif SLE'li hastalardaki plazma sRAGE düzeyinin inaktif SLE'li hastalardaki plazma sRAGE düzeyinden daha yüksek olduğunu saptadık. SLE'li hastalardaki azalmış sRAGE düzeylerinin, bu çözünür reseptörün tüketimi ile açıklanabileceğini öngördük. Çalışmamızda sRAGE düzeyleri ile yaş veya hastalık süresi arasında bir ilişki gözlenmedi.

Sonuç olarak, SLE'deki azalmış plazma sRAGE seviyeleri, SLE patogeneğinde RAGE yolağının potansiyel bir rolünü ortaya koymaktadır. Terapötik tedavi ve hastalığın ilerlemesi sırasındaki sRAGE seviyelerinin dinamikleri açıklığa kavuşturulmalıdır ve sRAGE seviyelerinin modülasyonunun SLE'deki enfeksiyonun komplikasyonunu engelleyebileceğini değerlendirmek için uzun vadeli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. sRAGE ve SLE'nin klinik özellikleri arasındaki ilişkilerin, büyük boyuttaki hastalarla daha da aydınlatılması gerekir.

KAYNAKLAR

- 1) Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001;108:949–55.
- 2) Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta* 2000;1498:99–111.
- 3) Mohamed AK, Bierhaus A, Schiekofer S, Tritschler H, Ziegler R, Nawroth PP. The role of oxidative stress and NF-kappaB activation in late diabetic complications. *BioFactors* 1999;10:157–67.
- 4) Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* 2006;29:1420–32.
- 5) Srikanth V, Maczurek A, Phan T et al. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011;32:763–77.
- 6) Heizmann CW, Fritz G, Schafer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology. *Front Biosci* 2002;7:d1356–68.
- 7) Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:637–68.
- 8) Frosch M, Strey A, Vogl T et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:628–37.
- 9) Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:3762–71.
- 10) Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, Pochet R, Decaux G. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2190–4.

- 11) Bianchi ME, Agresti A. HMG proteins: dynamic players in gene regulation and differentiation. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15:496–506.
- 12) Niewold TB, Hua J, Lehman TJ, Harley JB, Crow MK. High serum IFN- α activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2007;8:492–502.
- 13) Dumitriu IE, Baruah P, Bianchi ME, Manfredi AA, Rovere-Querini P. Requirement of HMGB1 and RAGE for the maturation of human plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol* 2005;35:2184–90.
- 14) Tian J, Avalos AM, Mao SY et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by DNA-containing immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat Immunol* 2007;8:487–96.
- 15) Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:339–43.
- 16) Aringer M, Smolen JS. The role of tumor necrosis factor- α in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008;10:202.
- 17) Andersson U, Wang H, Palmblad K et al. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med* 2000;192:565–70.
- 18) Bianchi ME, Manfredi AA. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2007;220:35–46.
- 19) Li J, Xie H, Wen T, Liu H, Zhu W, Chen X. Expression of high mobility group box chromosomal protein 1 and its modulating effects on downstream cytokines in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37:766–75.
- 20) Ma CY, Jiao YL, Zhang J et al. Elevated plasma level of HMGB1 is associated with disease activity and combined alterations with IFN- α and TNF- α in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2012;32:395–402.
- 21) Neeper M, Schmidt AM, Brett J et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992;267:14998–5004.

- 22) Lander HM, Tauras JM, Ogiste JS, Hori O, Moss RA, Schmidt AM. Activation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21(ras)-dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress. *J Biol Chem* 1997;272:17810–4.
- 23) Hermani A, De Servi B, Medunjanin S, Tessier PA, Mayer D. S100A8 and S100A9 activate MAP kinase and NF-kappaB signaling pathways and trigger translocation of RAGE in human prostate cancer cells. *Exp Cell Res* 2006;312:184–97.
- 24) Chuong C, Katz J, Pauley KM, Bulosan M, Cha S. RAGE expression and NF-kappaB activation attenuated by extracellular domain of RAGE in human salivary gland cell line. *J Cell Physiol* 2009;221:430–4.
- 25) Hanford LE, Enghild JJ, Valnickova Z et al. Purification and characterization of mouse soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE). *J Biol Chem* 2004;279:50019–24.
- 26) Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J* 2003;370:1097–109.
- 27) Maillard-Lefebvre H, Boulanger E, Daroux M, Gaxatte C, Hudson BI, Lambert M. Soluble receptor for advanced glycation end products: a new biomarker in diagnosis and prognosis of chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1190–6.
- 28) Zong H, Madden A, Ward M, Mooney MH, Elliott CT, Stitt AW. Homodimerization is essential for the receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 2010;285:23137–46.
- 29) Sternberg Z, Weinstock-Guttman B, Hojnacki D et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in multiple sclerosis: a potential marker of disease severity. *Mult Scler* 2008;14:759–63.
- 30) Stewart C, Cha S, Caudle RM, Berg K, Katz J. Decreased levels of soluble receptor for advanced glycation end products in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2008;28:771–6.

- 31) Pullerits R, Bokarewa M, Dahlberg L, Tarkowski A. Decreased levels of soluble receptor for advanced glycation end products in patients with rheumatoid arthritis indicating deficient inflammatory control. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R817–24.
- 32) Hofmann MA, Drury S, Fu C et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1999;97:889–901.
- 33) Hofmann MA, Drury S, Hudson BI et al. RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response. *Genes Immun* 2002;3:123–35
- 34) Nienhuis HL, de Leeuw K, Bijzet J et al. Skin autofluorescence is increased in systemic lupus erythematosus but is not reflected by elevated plasma levels of advanced glycation endproducts. *Rheuma*
- 35) Edworthy SM. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, Eds: *Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed*, USA: Elsevier Saunders, 2005: 1201-1223.
- 36) Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: 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
- 37) Govoni M, Castellino G, Bosi S, Napoli N, Trotta F. Prevalence of SLE in a district of North Italy. *Lupus*, 2006; 15 (2): 110-113
- 38) 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.
- 39) Hahn BH, Karpouzas GA, Tsao BP. Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, Eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed*. USA: Elsevier Saunders, 2005: 1174-1200.
- 40) 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.

- 41) Nauta AJ, Castellano G, Xu W, Woltman AM, Borrias MC, Daha MR, Kooten CV, Roos A. Opsonization with C1q and Mannose Binding Lectin Targets Apoptotic Cells to Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*, 2004; 173: 3044-3050.
- 42) Elkon KB. Apoptozis. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 145-156.
- 43) Munoz LE, Gaipf US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, Hermann M. SLE- a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1101-1107
- 44) Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, Reddy MV, Plenge RM, Bauer JW, Ortmann WA, Koeuth T, González Escribano MF; Argentine and Spanish Collaborative Groups, Pons-Estel B, Petri M, Daly M, Gregersen PK, Martín J, Altshuler D, Behrens TW, Alarcón-Riquelme ME. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2006; 38: 550-555
- 45) Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Harley JB. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526-1533
- 46) McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, Harley JB, James JA. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1226-1232
- 47) Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56: 481-490
- 48) Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. Sistemik lupus eritematozus. 1. Baskı İzmir: META Basım, 2002: 22
- 49) Wallace DJ. The Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:621-628.
- 50) Mills JA. Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 1994; 339:1871-1879

- 51) Gammon WR, Briggaman RA, Inman AO 3rd, Merritt CC, Wheeler CE Jr. Evidence supporting a role for immune complex-mediated inflammation in the pathogenesis of bullous lesions of systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1983; 81(4): 320-5.
- 52) Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2005; 4(5): 296-302.
- 53) Sontheimer RD, Mccauliffe DP. Cutaneous Manifestations of Lupus Erythematosus In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2002: 685-691.
- 54) Patel P, Werth V. Cutaneous Lupus Erythematosus:a review . *Dermatol Clin*, 2002, 20(3): 37385.
- 55) Alarcón GS, McGwin G Jr, Roseman JM, Uribe A, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. *Arthritis Rheum* 2004; 51(4): 609-15.
- 56) Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14(1): 99-116.
- 57) Wallace DJ. The Musculoskelatel System. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 629-644
- 58) 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 (1):157-65
- 59) 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.
- 60) Rahman P, Gladman DD, Ibanez I, Urowitz MB. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(6): 418-23.

- 61) Balow JE. Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus*, 2005; 14: 25-30.
- 62) Bajaj S, Albert L, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett DC, Ritchie S. Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27(12): 2822-6.
- 63) Kashgarian M. Lupus Nephritis: Pathology, Pathogenesis, Clinical Correlations and Prognosis. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002:1061-1076.
- 64) Font J, Ramos Casals M, Brito Zeron P, Nardi N, Ibanez A, Suarez B, Jimenez S, Tassies D, Garcia Criado A, Ros E, Sentis J, Reverter JC, Lazona F. Association of mannose-binding lectin gene polymorphisms with antiphospholipid syndrome cardiovascular disease and chronic damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 2007: 76-80.
- 65) Wijetunga M, Rockson S. Myocarditis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2002; 113(5): 419-23
- 66) D'Cruz D, Khamashta M, Hughes G. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 663-691.
- 67) Ohlenschlaeger T, Garred P, Madsen HO, Jacobsen S. Mannose binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *N Eng J. Med*, 2004; 351 (3): 260-267.
- 68) Karim MY, Miranda LC, Tench CM, Gordon PA, D'cruz DP, Khamashta MA, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31(5): 289-98.
- 69) Zamora MR, Warner ML, Tudor R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus (SLE): Clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine* 1997; 76(3): 192-202.
- 70) Badsha H, Teh CL, Kong KO, Lian TY, Chng HH. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin arthritis Rheum* 2004; 33(6): 414-21.

- 71) Amit M, Molad Y, Levy O, Wysenbeek AJ. Headache in systemic lupus erythematosus and its relation to other disease manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(4): 467-70.
- 72) Stafford-Brady F J, Urowitz M B, Gladmann. DD, Easterbrook M. Lupus retinopathy. Patterns, associations and prognosis. *Arthritis. Rheum* 1988; 31(9): 1105-10.
- 73) The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*, 1999: 42(4):599-608.
- 74) West SG. Systemic Lupus Erythematosus and the nervous system. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 693- 738.
- 75) 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.
- 76) Quismorio FP. Hematologic and lymphoid abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 793-819
- 77) Musio F, Bohlen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28(1): 1-19.
- 78) Papo T, Andre MH, Amoura Z, Lortholary O, Tribout B, Guillevin L, et al. The spectrum of reactive hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26(4): 927-30.
- 79) D'Cruz D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1998: 7(4): 270-274.
- 80) Fesler BJ. Infectious Diseases in Systemic Lupus Erythematosus: Risk Factors, Management and Prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2002: 16 (2): 281-291.
- 81) Zondman Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*, 2005: 38 (7): 473-485.

- 82) Grossman JM, Kalunian KC. Definition, Clasification, Activity and Damage Indices. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2002: 19-31.
- 83) Giles I, Isenberg D. Antinuclear Antibodies: An Overview. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 415-424.
- 84) Pisetsky DS. Systemic Lupus Erythematosus. Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In John H. Klippel, Weyand CM, Wortmann RN Eds. Primer on the Rheumatic Diseaeses. 11th Ed, Atlanta: Arthritis Foundation Inc, 1997: 246-250.
- 85) Hahn BH, Tsao BP. Antibodies to DNA. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins., 2002: 425-445.
- 86) Savige J, Davies D, Falk RJ et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantiboies and associated diseases: A review of the clinical and laboratory features. Kidney Int, 2000: 846-862.
- 87) Zhao MH, Liu N, Zhang YK, Wang HY. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) and their target antigens in Chinese patients with lupus nephritis. Nephrol Dial Transplant, 1998: 3: 2821-2824
- 88) Hahn BH. Management of Systemic Lupus Erythematosus. 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: 1225-1247.
- 89) Wallace DJ. Principles of Therapy and Local Measures. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 1131-1147
- 90) Sibia J. Treatment of systemic lupus erythematosus. Bone Joint Spine, 2006: 73(6): 591-598
- 91) Yousefi K, Weisman M. Salicylate and Nonsteroidal Therapy. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 1141-1147.

- 92) Ioannou Y, Isenberg DA. Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults:a therapeutic challenge. *Postgr J*, 2002: 78 (924): 599-606.
- 93) Kirou KA, Boumpas DT. Systemic Glucocorticoid Therapy in Systemic Lupus Erythematosus, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 1173-1195.
- 94) Mccune WJ, Riskalla M. Immunosuppressive Drug Therapy. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 1195-1217.
- 95) Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D. Sequential Therapies For Proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med*, 2004: 350:971-980.
- 96) Chan TM, Wong WS, Lau CS, Tsang EWK, Ji YL, Mok MY, Tong MKL, Wong AKM,Lai KN. Prolonged follow of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisone and mycophenolate mofetil. *J.Am Soc Nephrol*, 2001: 12: 195A.
- 97) Wallace DJ. Non pharmacologic Therapeutic Modalities. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002: 1195-1217
- 98) Davidson A, Diamond B. Advances in Immunology: Autoimmune Diseases. *N Eng J Med*,2001: 345: 340-350.
- 99) Strand V. Monoclonal antibodies and other biologic therapies. *Lupus*, 2001: 10:216-221.
- 100) Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Petri M, Barr S, Gordon C, Bae SC, Isenberg D, Zoma A, Aranow C, Dooley MA, Nived O, Sturfelt G, Steinsson K, Alarcon G, Senecal JL, Zimmer M, Hanly J, Ensworth S, Pope J, Edworthy S, Rahman A, Sibley J, El-Cabalaway H, McCarthy T, St Pierre Y, Clarke A, Ramsey-Goldman R. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2006: 54 (8): 2550-2557.
- 101) Shirai T, Hirose S. Molecular pathogenesis of SLE. *Springer Semin Immunopathol* 2006;28:79-82

- 102) Abdulahad DA, Westra J, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. HMGB1 in systemic lupus Erythematosus: Its role in cutaneous lesions development. *Autoimmun Rev* 2010;9:661-5. doi: 10.1016/j.autrev.2010.05.015.
- 103). Tokumoto M, Fukuda K, Shinozaki M, Kashiwagi M, Katafuchi R, Yoshida T, et al. Acute interstitial nephritis with immune complex deposition and MHC class II antigen presentation along the tubular basement membrane.
- 104). Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta* 2000;1498:99-111.
- 105) Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. *J Clin Invest* 2001;108:949-55.
- 106) Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007;81:1-5
- 107) Harris HE, Raucci A. Alarmin(g) news about danger: workshop on innate danger signals and HMGB1. *EMBO Rep* 2006;7:774-8.
- 108) Bianchi ME, Agresti A. HMG proteins: dynamic players in gene regulation and differentiation. *Curr Opin Genet Dev* 2005;15:496-506.
- 109) Fiuza C, Bustin M, Talwar S, Tropea M, Gerstenberger E, Shelhamer JH, et al. Inflammation-promoting activity of HMGB1 on human microvascular endothelial cells. *Blood* 2003;101:2652-60.
- 110) Hreggvidsdottir HS, Ostberg T, Wahamaa H, Schierbeck H, Aveberger AC, Klevenvall L, et al. The alarmin HMGB1 acts in synergy with endogenous and exogenous danger signals to promote inflammation. *J Leukoc Biol* 2009;86:655-62. doi: 10.1189/jlb.0908548.
- 111) Niewold TB, Hua J, Lehman TJ, Harley JB, Crow MK. High serum IFN-alpha activity is a heritable risk factor for systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2007;8:492-502.

- 112) Tian J, Avalos AM, Mao SY, Chen B, Senthil K, Wu H, et al. Toll-like receptor 9-dependent activation by NAcontaining immune complexes is mediated by HMGB1 and RAGE. *Nat Immunol* 2007;8:487-96.
- 113) Andersson U, Wang H, Palmblad K, Aveberger AC, Bloom O, Erlandsson-Harris H, et al. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med* 2000;192:565-70.
- 114) Tackey E, Lipsky PE, Illei GG. Rationale for interleukin-6 blockade in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:339-43.
- 115) Aringer M, Smolen JS. The role of tumor necrosis factoralpha in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008;10:202. doi: 10.1186/ar2341.
- 116) Bianchi ME, Manfredi AA. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2007;220:35-46.
- 117) Li J, Xie H, Wen T, Liu H, Zhu W, Chen X. Expression of high mobility group box chromosomal protein 1 and its modulating effects on downstream cytokines in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37:766-75. doi: 10.3899/jrheum.090663.
- 118) Ma CY, Jiao YL, Zhang J, Yang QR, Zhang ZF, Shen YJ, et al. Elevated plasma level of HMGB1 is associated with disease activity and combined alterations with IFN- α and TNF- α in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2012;32:395-402. doi: 10.1007/s00296-010-1636-6.
- 119) Mohamed AK, Bierhaus A, Schiekfer S, Tritschler H, Ziegler R, Nawroth PP. The role of oxidative stress and NF-kappaB activation in late diabetic complications. *Biofactors* 1999;10:157-67.
- 120) Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care* 2006;29:1420-32.
- 121) Srikanth V, Maczurek A, Phan T, Steele M, Westcott B, Juskiw D, et al. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011;32:763-77. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.016.

- 122) Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:637-68.
- 123) Frosch M, Strey A, Vogl T, Wulffraat NM, Kuis W, Sunderkotter C, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:628-37.
- 124) Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:3762-71.
- 125) Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, Pochet R, Decaux G. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2190-4. doi: 10.3899/ jrheum.081302.
- 126) Hanford LE, Enghild JJ, Valnickova Z, Petersen SV, Schaefer LM, Schaefer TM, et al. Purification and characterization of mouse soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE). *J Biol Chem* 2004;279:50019-24.
- 127) Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Petrova RG, Abedin MJ, Li H, et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J* 2003;370:1097-109.
- 128) Maillard-Lefebvre H, Boulanger E, Daroux M, Gaxatte C, Hudson BI, Lambert M. Soluble receptor for advanced glycation end products: a new biomarker in diagnosis and prognosis of chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1190-6. doi: 10.1093/ rheumatology/kep199.
- 129) Sternberg Z, Weinstock-Guttman B, Hojnacki D, Zamboni P, Zivadinov R, Chadha K, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in multiple sclerosis: a potential marker of disease severity. *Mult Scler* 2008;14:759-63. doi: 10.1177/1352458507088105.
- 130) Stewart C, Cha S, Caudle RM, Berg K, Katz J. Decreased levels of soluble receptor for advanced glycation end products in patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2008;28:771-6. doi: 10.1007/s00296-008-0529-4.

- 131) Nienhuis HL, de Leeuw K, Bijzet J, Smit A, Schalkwijk CG, Graaff R, et al. Skin autofluorescence is increased in systemic lupus erythematosus but is not reflected by elevated plasma levels of advanced glycation endproducts. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1554-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken302
- 132) Ma CY, Ma JL, Jiao YL, Li JF, Wang LC, Yang QR, et al. The plasma level of soluble receptor for advanced glycation end products is decreased in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol* 2012;75:614-22. doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02691.x.
- 133) Hofmann MA, Drury S, Hudson BI, Gleason MR, Qu W, Lu Y, et al. RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response. *Genes Immun* 2002;3:123-35.
- 134) Abdulahad DA, Westra J, Bijzet J, Limburg PC, Kallenberg CG, Bijl M. High mobility group box 1 (HMGB1) and anti-HMGB1 antibodies and their relation to disease characteristics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R71. doi: 10.1186/ar3332.
- 135) Takeuchi M, Yanase Y, Matsuura N, et al. Immunological detection of a novel advanced glycation end-product. *Mol Med* 2001;7(11): 783–791
- 136) Thorpe SR, Baynes JW. Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. *Amino Acids* 2003; 25(3–4):275–281
- 137) Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res* 1998;37(3):586–600
- 138) Prasad K. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and cardiovascular disease. *Int J Angiol* 2006;15:57–68
- 139) Neeper M, Schmidt AM, Brett J, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992;267(21):14998–15004
- 140) Wendt T, Tanji N, Guo J, et al. Glucose, glycation, and RAGE: implications for amplification of cellular dysfunction in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(5):1383–1395

- 141) Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999;84(5):489–497
- 142) Schmidt,AM.Yan SD,Yan SF,Stern DM:The biology og te reseptör for advanced glycation end productr and its ligands.*Biochym Biophys Acta* 2000;1498(2-3):99-111
- 143) Tam XHL, Shiu SWM, Leng L, Bucala R, Betteridge DJ, Tan KCB. Enhanced expression of receptor for advanced glycation endproducts is associated with low circulating soluble isoforms of the receptor in Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2011;120(2):81–89
- 144) Koyama H, Shoji T, Yokoyama H, et al. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(12):2587–2593
- 145) Geroldi D, Falcone C, Emanuele E. Soluble receptor for advanced glycation end products: from disease marker to potential therapeutic target. *Curr Med Chem* 2006;13(17):1971–1978
- 146) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P, et al. Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products as predictive biomarkers of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes: an analysis from the CARDS trial. *Diabetes* 2011;60(9):2379–2385
- 147) Fujisawa K, Katakami N, Kaneto H, et al. Circulating soluble RAGE as a predictive biomarker of cardiovascular event risk in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2013;227(2):425–428
- 148) Tan KCB, Shiu SWM, Chow WS, Leng L, Bucala R, Betteridge DJ. Association between serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and circulating advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49(11):2756–2762
- 149) Challier M, Jacqueminet S, Benabdesselam O, Grimaldi A, Beaudoux JL. Increased serum concentrations of soluble receptor for advanced glycation endproducts in patients with type 1 diabetes. *Clin Chem* 2005;51(9):1749–1750

- 150) Nin JW, Jorsal A, Ferreira I, et al. Higher plasma soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) levels are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 12-year follow-up study. *Diabetes* 2010;59(8): 2027–2032
- 151) Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, et al. Decreased endogenous secretory advanced glycation end product receptor in type 1 diabetic patients: its possible association with diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 2005;28(11):2716–2721
- 152) Kalousová M, Hodková M, Kazderová M, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. *Am J Kidney Dis* 2006;47(3):406–411
- 153) Basta G, Leonardis D, Mallamaci F, et al. Circulating soluble receptor of advanced glycation end product inversely correlates with atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77(3):225–231
- 154) Nin JWM, Ferreira I, Schalkwijk CG, et al; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Levels of soluble receptor for AGE are cross-sectionally associated with cardiovascular disease in type 1 diabetes, and this association is partially mediated by endothelial and renal dysfunction and by low-grade inflammation: the EURODIAB Prosp
- 155) Hammady MMR, Khashali SEL, Halim HA, Rashed L, Hussein M. Soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in non-diabetic hemodialysis patients and chronic kidney disease. *Med J Cairo Univ* 2012;80:69–75
- 156) Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(5):1032–1037
- 157) Lindsey JB, de Lemos JA, Cipollone F, et al. Association between circulating soluble receptor for advanced glycation end products and atherosclerosis: observations from the Dallas Heart Study. *Diabetes Care* 2009;32(7):1218–1220

- 158) Hudson BI, Moon YP, Kalea AZ, et al. Association of serum soluble receptor for advanced glycation end-products with subclinical cerebrovascular disease: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Atherosclerosis* 2011;216(1):192–198
- 159) Selvin EM, Halushka MK, Rawlings AM, et al. sRAGE and risk of diabetes, cardiovascular disease, and death. *Diabetes* 2013;62(6): 2116–2121 26 McNair ED, Wells CR, Qureshi AM, et al. Low levels of soluble receptor for advanced glycation end products in non-ST elevation myocardial infarction patients. *Int J Angiol* 2009;18(4):187–192
- 160) McNair ED, Wells CR, Qureshi AM, et al. Low levels of soluble receptor for advanced glycation end products in non-ST elevation myocardial infarction patients. *Int J Angiol* 2009;18(4):187–192
- 161) McNair ED, Wells CR, Mabood Qureshi A, et al. Soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) as a predictor of restenosis following percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2010;33(11):678–685
- 162) Santilli F, Bucciarelli L, Noto D, et al. Decreased plasma soluble RAGE in patients with hypercholesterolemia: effects of statins. *Free Radic Biol Med* 2007;43(9):1255–1262
- 163) Geroldi D, Falcone C, Emanuele E, et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2005;23(9):1725–1729
- 164) Emanuele E, D'Angelo A, Tomaino C, et al. Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2005;62(11): 1734–1736
- 165) Miniati M, Monti S, Basta G, Cocci F, Fornai E, Bottai M. Soluble receptor for advanced glycation end products in COPD: relationship with emphysema and chronic cor pulmonale: a case-control study. *Respir Res* 2011;12:37–45
- 166) Smith DJ, Yerkovich ST, Towers MA, Carroll ML, Thomas R, Upham JW. Reduced soluble receptor for advanced glycation end-products in COPD. *Eur Respir J* 2011;37(3):516–522
- 167) Wang LJ, Lu L, Zhang FR, Chen QJ, De Caterina R, Shen WF. Increased serum high-mobility group box-1 and cleaved receptor for advanced glycation

- endproducts levels and decreased endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts levels in diabetic and non-diabetic patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13(4):440–449
- 168) Basta G, Berti S, Cocci F, et al. Plasma N-epsilon-(carboxymethyl) lysine levels are associated with the extent of vessel injury after coronary arterial stenting. *Coron Artery Dis* 2008;19(5):299–305
- 169) Taki K, Takayama F, Tsuruta Y, Niwa T. Oxidative stress, advanced glycation end product, and coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70(1):218–224
- 170) Tan KCB, Chow WS, Tam S, Bucala R, Betteridge J. Association between acute-phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):223–228
- 171) Berg TJ, Dahl-Jørgensen K, Torjesen PA, Hanssen KF. Increased serum levels of advanced glycation end products (AGEs) in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20(6): 1006–1008
- 172) Berg TJ, Clausen JT, Torjesen PA, Dahl-Jørgensen K, Bangstad HJ, Hanssen KF. The advanced glycation end product Nepsilon-(carboxymethyl)lysine is increased in serum from children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(11):1997–2002
- 173) Sharp PS, Rainbow S, Mukherjee S. Serum levels of low molecular weight advanced glycation end products in diabetic subjects. *Diabet Med* 2003;20(7):575–579
- 174) Kilhovd BK, Berg TJ, Birkeland KI, Thorsby P, Hanssen KF. Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care* 1999;22(9):1543–1548
- 175) Kanauchi M, Tsujimoto N, Hashimoto T. Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care* 2001;24(9):1620–1623
- 176) Selvaraj N, Bobby Z, Das AK, Ramesh R, Koner BC. An evaluation of level of oxidative stress and protein glycation in nondiabetic undialyzed chronic renal failure patients. *Clin Chim Acta* 2002; 324(1–2):45–50

- 177) Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, Nawata H, Kawano K, Ochi H. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism* 2000;49(8):1030–1035
- 178) Raj DS, Choudhury D, Welbourne TC, Levi M. Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3):365–380
- 179) Papanastasiou P, Grass L, Rodela H, Patrikarea A, Oreopoulos D, Diamandis EP. Immunological quantification of advanced glycosylation end-products in the serum of patients on hemodialysis or CAPD. *Kidney Int* 1994;46(1):216–222
- 180) Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991;325(12):836–842
- 181) Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of “carbonyl stress” in long-term uremic complications. *Kidney Int* 1999;55(2):389–399
- 182) Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2(5):430–436
- 183) Beirhaus A, Schiekofe S, Schwaninger M, et al. P. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor- κ B. *Diabetes* 2001;50(2):2792–2808
- 184) Zhang WR, Hou FF, Liu SX, et al. Advanced glycation end products accelerate atherosclerosis via enhancement of oxidative stress [in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2004;84(13):1066–1072
- 185) Ritthaler U, Deng Y, Zhang Y, et al. Expression of receptors for advanced glycation end products in peripheral occlusive vascular disease. *Am J Pathol* 1995;146(3):688–694
- 186) Soulis T, Thallas V, Youssef S, et al. Advanced glycation end products and their receptors co-localise in rat organs susceptible to diab
- 187) Miura J, Yamamoto Y, Osawa M, et al. Endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts levels are correlated with serum pentosidine and CML in patients with type 1 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(1):253–254

- 188) Stitt AW, He C, Friedman S, et al. Elevated AGE-modified ApoB in sera of euglycemic, normolipidemic patients with atherosclerosis: relationship to tissue AGEs. *Mol Med* 1997;3(9):617–627
- 189) Yamagishi S, Adachi H, Nakamura K, et al. Positive association between serum levels of advanced glycation end products and the soluble form of receptor for advanced glycation end products in nondiabetic subjects. *Metabolism* 2006;55(9):1227–1231
- 190) Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J* 2003;370(Pt 3):1097–1109
- 191) Zhang F, Kent KC, Yamanouchi D, et al. Anti-receptor for advanced glycation end products therapies as novel treatment for abdominal aortic aneurysm. *Ann Surg* 2009;250(3):416–423
- 192) Zhang F, Banker G, Liu X, et al. The novel function of advanced glycation end products in regulation of MMP-9 production. *J Surg Res* 2011;171(2):871–876
- 193) Rasheed Z, Anbazhagan AN, Akhtar N, Ramamurthy S, Voss FR, Haqqi TM. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits advanced glycation end products- induced expression of tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase-13 in human chondrocytes. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R71
- 194) Nah SS, Choi IY, Yoo B, Kim YG, Moon HB, Lee CK. Advanced glycation end products increases matrix metalloproteinase-1, -3, and -13, and TNF- α in human osteoarthritic chondrocytes. *FEBS Lett* 2007;581(9):1928–1932
- 195) Dai R, Wang L, Jim H, Sun Z. Effects of advanced glycation end products on expression of EMMPRIN and MMP-2 in mouse osteoblast. *African J Pharmacol*. 2010;4:453–464
- 196) Uemura S, Matsushita H, Li W, et al. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress. *Circ Res* 2001;88(12):1291–1298
- 197) Hoffmann S, Friedrichs U, Eichler W, Rosenthal A, Wiedemann P. Advanced glycation end products induce choroidal endothelial cell proliferation, matrix

- metalloproteinase-2 and VEGF upregulation in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(12):996–1002
- 198) Zhu P, Ren M, Yang C, Hu YX, Ran JM, Yan L. Involvement of RAGE, MAPK and NF- κ B pathways in AGEs-induced MMP-9 activation in HaCaT keratinocytes. *Exp Dermatol* 2012;21(2):123–129
- 199) Zhang F, Banker G, Liu X, et al. The novel function of advanced glycation end products in regulation of MMP-9 production. *J Surg Res* 2011;171(2):871–876
- 200) Song W, Ergul A. Type-2 diabetes-induced changes in vascular extracellular matrix gene expression: relation to vessel size. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:3
- 201) Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 1996;98(11):2572–2579
- 202) Siwik DA, Pagano PJ, Colucci WS. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280(1):C53–C60
- 203) Koyama H, Yamamoto H, Nishizawa Y. Endogenous secretory RAGE as a novel biomarker for metabolic syndrome and cardiovascular diseases. *Biomark Insights* 2007;2:331–339
- 204) Renard C, Chappey O, Wautier MP et al. Recombinant advanced glycation end product receptor pharmacokinetics in normal and diabetic rats. *Mol Pharmacol* 1997;52:54–62.
- 205) Li J, Xie H, Wen T, Liu H, Zhu W, Chen X. Expression of high mobility group box chromosomal protein 1 and its modulating effects on downstream cytokines in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2010;37:766–75.
- 206) Ma CY, Jiao YL, Zhang J et al. Elevated plasma level of HMGB1 is associated with disease activity and combined alterations with IFN- α and TNF- α in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2012;32:395–402.
- 207) Maillard-Lefebvre H, Boulanger E, Daroux M, Gaxatte C, Hudson BI, Lambert M. Soluble receptor for advanced glycation end products: a new biomarker in

- diagnosis and prognosis of chronic inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1190–6.
- 208) Zong H, Madden A, Ward M, Mooney MH, Elliott CT, Stitt AW. Homodimerization is essential for the receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 2010;285:23137–46.
- 209) Nienhuis HL, de Leeuw K, Bijzet J et al. Skin autofluorescence is increased in systemic lupus erythematosus but is not reflected by elevated plasma levels of advanced glycation endproducts. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1554–8.
- 210) C.-Y.Ma,J.-L.Ma,Y.-L.Jiano,J.-F.Li,L.-C.Wang,Q.-R.Yang,L.you,B.Cui,Z,-
J.Chen,Y.-R.Zhao
- 211) Kalousova M, Hodkova M, Kazderova M et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. *Am J Kidney Dis* 2006;47:406–11.
- 212) Tan KC, Shiu SW, Chow WS, Leng L, Bucala R, Betteridge DJ. Association between serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and circulating advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:2756–62.
- 213) Forbes JM, Thorpe SR, Thallas-Bonke V et al. Modulation of soluble receptor for advanced glycation end products by angiotensin-converting enzyme-1 inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2363–72.
- 214) Tan KC, Chow WS, Tso AW et al. Thiazolidinedione increases serum soluble receptor for advanced glycation end-products in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1819–25.
- 215) Santilli F, Bucciarelli L, Noto D et al. Decreased plasma soluble RAGE in patients with hypercholesterolemia: effects of statins. *Free Radic Biol Med* 2007;43:1255–62
- 216) Pullerits R, Bokarewa M, Dahlberg L, Tarkowski A. Decreased levels of soluble receptor for advanced glycation end products in patients with rheumatoid arthritis indicating deficient inflammatory control. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R817–24.

- 217) Chavakis T, Bierhaus A, Al-Fakhri N et al. The pattern recognition receptor (RAGE) is a counterreceptor for leukocyte integrins: a novel pathway for inflammatory cell recruitment. *J Exp Med* 2003;198:1507–15.



EKLER

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| | |
|----------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Serumda Gelmiş Glitasyon Ürünlerinin Çözünür Reseptörü (SRAGE) Seviyesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 120 |














| | | |
|----------------------|------------------|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |
| | AÇIK ADRESİ | KSU Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Aşağı Yerleşkesi 46000 K.MARAS |
| | TELEFON | (0344)3003424 |
| | FAKS | (0344)3003409 |
| | E-POSTA | etikack@ksu.edu.tr |

| | | | | | |
|---|--|---|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Doç.Dr. Güde YILDIRIM ÇETİN | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | İç Hastalıkları AD/Romatoloji BD | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ | | | |
| | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | Yok | | | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ | | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | | |
| FAZ 4 | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Gözetimsel ilaç çalışması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | | <input type="checkbox"/> | | | |
| İlaç dışı klinik araştırma | <input checked="" type="checkbox"/> | | | | |
| -Dosya kullanılarak yapılan arşiv taranması - Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yapılacak araştırma -Kan, idrar ve doku gibi biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik materyaller ile yapılacak araştırma | | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Can ACIPAYAM
İmza:

Not: Etik Kurul Başkanı, Araştırmacı ve Üyelerin her biri için birer adet imzalıdır.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dil | | | | | |
|---|-------------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|--|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|---|
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | yok | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> | | |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖRÜLLÜ OLUR FORMU | 06.03.2018 | 02 | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> | | |
| | OLGU RAPOR FORMU | yok | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> | | |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | yok | | | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> | | |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | | | | | | |
| | SİGORTA | <input type="checkbox"/> | | | | | | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input type="checkbox"/> | | | | | | | |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | | | | | | |
| | İLAN | <input type="checkbox"/> | | | | | | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | | | | | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | | | | | | |
| GÖVNLÜLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | | | | | | | |
| DİĞER: | <input checked="" type="checkbox"/> | | | | | | | | |
| Karar No: 14 | | Tarih: 21.03.2018 | | Onay: 2018/04 | | | | | |
| Yukarıda belirtilen verilen belgeye dosyası ile ilgili belgeler araştırma/çalışmanın gerekçe, amaç, yöntemi ve yöneticinin dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırma/çalışmanın başlatma dosyasında belirtilen maddelerde gerekliliği ilminde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üyelerinin saygınlık ve güveniyle ilgili olarak karar verilmiştir. Etik Kurul üyesi, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmaları ve gelecekteki tıp uygulamaları ve tıbbi araçlar ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. | | | | | | | | | |
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | | | | | | | | | |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu | | | | | | | |
| BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI: | | Doç. Dr. Can ACIPAYAM | | | | | | | |
| Unvan/Adı/Soyadı | Unvanlık Alanı | Kurumu | Çalışma | | Araştırma Et Eylem | | Kontrol * | | İmza |
| BAŞKAN Doç. Dr. Can ACIPAYAM | Genel Sağlık ve Hıccablıca | KAMU Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | ARAŞTIRMACI |
| Yrd. Doç. Dr. Ayhan YILMAZ Başkan Yardımcısı | Kardiyoloji | KAMU Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Necmi BAKI KESKİN Eya | Tıbbi Fizyoloji | KAMU Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| Doç. Dr. Mustafa GÜLER Eya | Tıbbi Mikrobiyoloji | KAMU Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÖZDEMİR Eya | Anesteziyoloji ve Reanimasyon | KAMU Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| Yrd. Doç. Dr. Aygül ERDOĞAN Eya | Halk Sağlığı | KAMU Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| Yrd. Doç. Dr. Sena YAMAN Eya | Epidemiyoloji | KAMU Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| Yrd. Doç. Dr. Mustafa İSMAİL Eya | Farmakoloji | KAMU Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| Yrd. Doç. Dr. Ayhan BAKI KESKİN Eya | Diyetisyenlik | KAMU Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| Yrd. Doç. Dr. Aygül ERDOĞAN Eya | Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları | KAMU Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| Etiler Doç. Dr. Aygül ERDOĞAN Eya | Etiler | Etiler Hastanesi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| Öğretim Üyesi AYHAN KAYA TUNÇ Eya | Histoloji | KAMU Hastanesi (MÜHÜR) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| Halk Sağlığı ERDOĞAN AYHAN Eya | Mikrobiyoloji | MÜHÜR Tıp Fakültesi | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| Halk Sağlığı ERDOĞAN AYHAN Eya | Mikrobiyoloji | Etiler | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |  |
| SÖZLÜ YAZI | | | | | | | | | |

*: Toplantıda Bulunanlar

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Can ACIPAYAM
İmza: 

Not: Etik Kurul Başkanı, incelemesi yer alınmadık her sayfaya imza atmalıdır.

Tez

ORJINALLIK RAPORU

%9

BENZERLİK ENDEKSİ

%9

İNTERNET
KAYNAKLARI

%2

YAYINLAR

%1

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

| | | |
|---|---|-----|
| 1 | library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı | %2 |
| 2 | acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı | %2 |
| 3 | www.slideserve.com İnternet Kaynağı | %2 |
| 4 | ras-signal.com İnternet Kaynağı | <%1 |
| 5 | Benedetti, A.. "Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode", Journal of Affective Disorders, 200404 Yayın | <%1 |
| 6 | acrabstracts.org İnternet Kaynağı | <%1 |
| 7 | spotidoc.com İnternet Kaynağı | <%1 |
| 8 | Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam | |

| | | |
|----|---|------|
| — | University Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 9 | DURMUŞ, Dilek, ALTAY, Fırat, UZUN, Oğuz and CANTÜRK, Ferhat. "Ankilozan spondilitte klinik ve pulmoner fonksiyonlar arasındaki ilişki", Aves Yayıncılık, 2009. Yayın | <% 1 |
| 10 | www.archivesofrheumatology.org İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 11 | content.lms.sabis.sakarya.edu.tr İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 12 | Hızır ULVİ, İlker BEBEK, Recep DEMİR, Lütfü ÖZEL, Musa DÜDÜKÇÜ, Recep AYGÜL. "Brain Natriuretic Peptide Level and Microproteinuria in Patients with Ischemic Stroke", Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2013 Yayın | <% 1 |
| 13 | www.journalagent.com İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 14 | Chun-Yan Ma. "The Plasma Level of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products Is Decreased in Patients with Systemic Lupus Erythematosus", Scandinavian Journal of Immunology, 02/2012 Yayın | <% 1 |

www.em-consulte.com

| | | |
|----|---|------|
| 15 | İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 16 | Submitted to Mersin Üniversitesi Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 17 | acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 18 | dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 19 | paper Öğrenci Ödevi | <% 1 |
| 20 | dermatoz.org İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 21 | arthritis-research.com İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 22 | www.ftrdergisi.com İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 23 | tuberktoraks.org İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 24 | www.turkjem.org İnternet Kaynağı | <% 1 |
| 25 | "13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases", Clinical Microbiology and Infection, 2003 Yayın | <% 1 |

Aıntıları ıkart

Kapat

Eğleşmeleri ıkart

Kapat

Bibliyografyayı ıkart

Kapat

