



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI TÜRK
HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE SAĞKALIM
ANALİZİ**

**DR. FATİH GÖKHAN AKBAY
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. ŞULE YAVUZ

İSTANBUL 2010

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
KISALTIMA LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ-AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1 Sistemik Lupus Eritematozus	14
2.1.1 Tanım.....	14
2.1.2 Epidemiyoloji.....	14
2.1.3 Patogenez	15
2.1.4 Klinik bulgu ve belirtiler.....	16
2.1.5 Laboratuvar bulguları	25
2.1.6 Tanı kriterleri	27
2.1.7 Klinik seyir, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi (Selena Sledai ve Slicc/Acr İndeksleri) ve prognoz.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
3.1 Çalışmanın Tasarımı	36
3.2 İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	60
KAYNAKLAR.....	68

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları asistanlık eğitimim süresince, teorik ve klinik bilgi ve becerilerimin gelişmesinde katkıları bulunan başta İç Hastalıkları A.B.D. başkanı Prof. Dr. İshak Çetin ÖZENER olmak üzere bütün değerli hocalarıma;

Bu tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesinde emeği geçen Prof. Dr. Şule YAVUZ'a;

Hekimlik mesleğimi icra ederken her zaman örnek aldığım, tez çalışmamda en zor zamanlarımda yardımını benden esirgemeyen Uzm. Dr. Tayfur TOPTAŞ'a;

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarımdan her birine;

Ömrüm boyunca beni destekleyen, yanımda olan, sevgisinden, ilgisinden ve şefkatinden eksik bırakmayan babam Ziya AKBAY'a, annem Canan AKBAY'a, kardeşlerim Zülâl AKBAY'a ve Büşra AKBAY'a;

Tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Dr. Nilay ORAK'a;

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Fatih Gökhan AKBAY
Temmuz, 2010

KISALTMA LİSTESİ

SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SMR	Standardize Edilmiş Mortalite Oranı
Anti RNP	Anti Ribonükleoprotein
Anti Sm	Anti Smith Antikoru
LE hücresi	Lupus Eritematozus Hücresi
ANA	Anti Nükleer Antikor
Anti Ro (SS-A)	Anti Ro Antikoru
Anti La (SS-B)	Anti La Antikoru
Ig G/M	İmmunglobulin G/M
UV	Ultraviyole
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
CH50	Total Hemolitik Aktivite
Anti ds-DNA	Çift Sarmallı DNA antikoru
ARDS	Akut Respiratuvar Disstres Sendromu
ACR	American College of Rheumatology
CRP	C- Reaktif Protein
SELENA/SLEDAI	Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi
SLICC/ACR	Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri Hasar İndeksi
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetersizliği
ACA	Anti Kardiyolipin Antikoru
APL	Anti Fosfolipid Antikoru
AB2glp	Anti Beta 2 Glikoprotein
ABY	Akut Böbrek Yetersizliği
KBY	Kronik Böbrek Yetersizliği
OIHA	Otoimmün Hemolitik Anemi
DM	Diabetes Mellitus

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.Biopsi ile SLE nefriti tanısı olan hastaların biopsi sonuçlarının dağılım yüzdeleri	41
Şekil 2.Hastaların otoantikör profillerinin ve laboratuvar bulguların görülme yüzdeleri	43
Şekil 3.Hastaların SELENA SLEDAİ skorlarına göre aktivitelerinin yüzdesel dağılımı.....	44
Şekil 4.Hastaların SLICC/ACR hasar skorlarına göre yüzdesel dağılımı.....	45
Şekil 5.Hastalara SLE tanısı ile verilen tedavilerin yüzdesel dağılımı	45
Şekil 6.Takip süresince hastalarda görülen komplikasyonların yüzdesel dağılımı ..	46
Şekil 7.Enfeksiyonu olan hastaların tutululan sistem ve etkene göre yüzdesel dağılımı.....	47
Şekil 8.Tromboz tanısı olan hastaların lokalizasyona göre yüzdesel dağılımı.....	48
Şekil 9.SLE tanılı erkek ve kadın hastalardaki klinik bulguların görülme yüzdeler	50
Şekil 10.SLE tanılı 186 hastanın kümülatif sağkalım olasılıkları	56
Şekil 11.SLE tanılı 186 hastada yaşa göre sağkalım olasılıkları.....	56
Şekil 12.SLE tanılı 186 hastada anemi varlığı ve yokluğuna göre sağkalım olasılıkları	57
Şekil 13.SLE tanılı 186 hastada OIHA varlığı ve yokluğuna göre sağkalım olasılıkları	57
Şekil 14.SLE tanılı 186 hastada trombositopeni varlığı ve yokluğuna göre sağkalım olasılıkları	58
Şekil 15.SLE tanılı 186 hastada diabetes mellitus varlığı ve yokluğuna göre sağkalım olasılıkları	58
Şekil 16.SLE tanılı 186 hastada SLICC/ACR skoruna göre sağkalım olasılıkları...	59

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.SLE tanı kriterleri içinde yer alan klinik ve laboratuvar bulgularının hastalığın başlangıç, tanı ve takipteki görülme yüzdeleri	16
Tablo 2.Sistemik lupus eritematozus glomerilonefritinin sınıflaması	20
Tablo 3.SLE hastalarında görülen serolojik testlerin hastalık başlangıcında ve hastalık süresince sıklığı [1]	27
Tablo 4.1997’de gözden geçirilmiş SLE tanı kriterleri [63,64]	28
Tablo 5.SELENA SLEDAI değerlendirme formu.....	33
Tablo 6.SLE için hasar indeksi (SLICC/ACR) [94]	34
Tablo 7.SLE tanı kriterleri içerisinde yer alan klinik ve laboratuvar bulguların hastalığın tanı anı, klinik izlem ve kümülatif toplamdaki görülme yüzdeleri	39
Tablo 8.SLE tanı kriterleri içerisinde yer almayan fakat sık rastlanan klinik ve laboratuvar bulguların hastalığın tanı anı, klinik izlem ve kümülatif toplamdaki görülme yüzdeleri	40
Tablo 9.Renal tutulumu olan hastaların laboratuvar bulgularının görülme yüzdeleri	41
Tablo 10.Hematolojik tutulumu olan hastaların laboratuvar bulguların görülme yüzdeleri	42
Tablo 11.İmmunolojik tutulumu olan hastaların laboratuvar bulguların görülme yüzdeleri	42
Tablo 12.Hastaların otoantikör profillerinin ve laboratuvar bulguların görülme yüzdeleri	43
Tablo 13.Hastaların SLICC/ACR hasar skorlarına göre yüzdesel dağılımı.....	44
Tablo 14.Takip süresince hastalarda görülen komplikasyonların yüzdesel dağılımı	46
Tablo 15.Enfeksiyonu olan hastaların lokalizasyona ve etkene göre yüzdesel dağılımı	47
Tablo 16.Tromboz tanısı olan hastaların lokalizasyona göre yüzdesel dağılımı.....	48
Tablo 17.SLE tanısı aldıktan sonra ölen hastaların ölüm sebepleri.....	49
Tablo 18.SLE tanılı erkek ve kadınhastalardaki medyan tanı yaşı, izlem süresi, SLENA SLEDAI ve SLICC/ACR skorları	49
Tablo 19.SLE tanılı erkek ve kadın hastalardaki klinik ve laboratuvar bulguların görülme yüzdeleri	50

Tablo 20.SLE tanılı erkek ve kadın hastalardaki laboratuvar bulguların görülme yüzdeleri	51
Tablo 21.SLICC/ACR skoru üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli analiz sonuçları	51
Tablo 22.SLICC/ACR skoru üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli analiz sonuçları devamı	53
Tablo 23.SLICC/ACR skoru üzerine etkili faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları	53
Tablo 24.Sağkalım üzerine etkili faktörler (tek değişkenli analiz)	54
Tablo 25.Sağkalım üzerine etkili bağımsız risk faktörleri (çok değişkenli analiz)	56
Tablo 26.Farklı etnik gruptaki SLE hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin kümülatif insidansı [71,98,99,100,101,102,103,104,105,106].....	61
Tablo 27.1975'ten bu yana çeşitli ülkelerde yapılmış farklı etnik kökenli SLE hastaların sağkalım verileri [111]	64

ÖZET

AMAÇ

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) özellikle doğurganlık yaşındaki kadınları etkileyen multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Aynı zamanda genç popülasyonda önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Batıda son yıllardaki veriler SLE prognozunun önemli ölçüde düzeldiğini göstermektedir. 1950'lerde 5 yıllık sürvi sadece %50'lerdeyken, son on yılda 10 yıllık sürvi %90'a çıkmıştır. Yine de halen Hintliler, Siyah Karayipliler ve İspanyollar gibi bazı etnik gruplarda SLE prognozu kötü seyretmektedir. SLE sağkalımındaki artış renal hastalığın erken teşhisi, serolojik taramada ilerleme, kortikosteroid ve sitotoksik ilaçların akılcı kullanımı, renal replasman tedavilerinin varlığı ve geliştirilmesi ve enfeksiyon, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi komplikasyonların daha başarılı tedavisi gibi bazı faktörlere bağlanabilir. Bu sonuçlar gösteriyor ki SLE hastalarımızın yaşam beklentileri artıyorken, diğer yandan hastalıkla ilişkili sekellerin yol açtığı yeni morbidite çeşitleri ile yüzleşmeleri gerekmektedir.

Bu çalışmanın amacı Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tanılı hastalarda organ hasarı ve mortalite üzerine belirleyici faktörleri ve sağkalım oranlarını tespit etmektir.

METOD

1980 ve 2010 yılları arasında SLE tanısı almış 192 hasta retrospektif olarak çalışıldı. Her hasta için önceden hazırlanmış bir form üzerinde, hastaların demografik bilgileri lupus düşündürecek semptomlarının ilk başladığı tarih, tanı aldığı tarih, cinsiyeti, tanı anındaki ACR SLE kriterlerinden hangilerine sahip olduğu, tanı anındaki diğer klinik özellikleri(Raynaud fenomeni, alopesi, livedo retikularis vs...) ve organ tutulumları, takip esnasında yeni gelişen organ ve sistem tutulumları, SELENA SLEDAI ve SLICC/ACR skorları, otoantikör profilleri, aldığı tedaviler, gelişen diğer medikal problemler, komplikasyonlar (hastalığın kendisine bağlı, aldığı tedaviye ikincil, enfeksiyon, malignite vs...), ölümler, ölüm nedenleri ve sağkalım süreleri kaydedildi. Hasar ve mortalite için belirleyici faktörler ve sağkalım analizi istatistik yöntemlerle çalışıldı.

BULGULAR

Çalışılan 192 hastanın 6 tanesi takip süresinin yetersizliği nedeniyle analize alınmadı. İncelenen 186 hastanın, 171'i (%91,9) kadın ve 15'i (%8,1) erkekti. Kadın erkek oranı 11:1 saptandı. Tanı anında ortalama yaş 32,5 (11-75 aralığında) idi. Medyan SLICC/ACR skoru 1 (aralık 0-14) olarak hesaplandı. Hastaların %53,8'inde organ hasarı mevcuttu. Tek değişkenli analizlerde renal hastalık ($p = 1 \times 10^{-8}$), nörolojik tutulum ($p = 0,00001$), pulmoner tutulum ($p = 0,002$), kardiyak tutulum ($p = 0,03$), anemi ($p = 0,03$), trombositopeni ($p = 0,05$), tromboz ($p = 0,0001$), enfeksiyon ($p = 0,002$), hipertansiyon ($p = 0,0002$), diabetes mellitus ($p = 0,00002$) ve yüksek doz steroid tedavisi ($p = 1 \times 10^{-8}$) hasar için belirleyici olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ise nörolojik tutulum ($p = 0,004$), pulmoner tutulum ($p = 0,006$), tromboz ($p = 0,006$), hipertansiyon ($p = 0,02$), diabetes mellitus ($p = 0,003$) ve yüksek doz steroid tedavisi ($p = 0,007$) hasar için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Çalışma süresince 9 hasta (%4,8) (altı kişi hastalık-ilişkili komplikasyonlar, iki kişi enfeksiyon, bir kişi malignite sebebiyle) öldü. Kohortumuzun 4-yıllık sağkalım oranı %96,3 olup Cox regresyon analizinde hastalık başlangıç yaşı (p = 0,003), diabetes mellitus (p = 0,0003), anemi (p = 0,02), trombositopeni (p = 0,01), otoimmün hemolitik anemi (p = 0,003) ve SLICC/ACR skoru (p = 0,04) mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak tesbit edildi.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Türk SLE hastalarının sağkalımı Beyaz Amerikalılar ve Avrupalı serilerle benzerlik göstermektedir. SLE hasta kohortumuzun uzun dönem sağkalımı hakkında bilgi sahibi olabilmek için takip devamlılığı gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Sistemik Lupus Eritematosus, organ hasarı, SLICC, prognoz, sağkalım.

ABSTRACT

OBJECTIVES

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystem autoimmune disease that predominantly affects women of childbearing age. It is also a major cause of mortality and morbidity in young population. The prognosis of SLE in the Western world has improved remarkably in the past few decades, from a 5-year survival rate of only 50% in the 1950s to a 10-year survival rate of nearly 90% in the last decade. However, poor survival of SLE is still reported in certain ethnic groups such as Indians, Black Caribbeans and Hispanics. The improvement of SLE survival can be attributed to a number of factors such as the early diagnosis of renal disease, better serological monitoring, more judicious use of corticosteroids and cytotoxic agents, availability and advancement of renal replacement therapies and better management of associated complications like infection, hyperlipidemia and hypertension. These results demonstrate that our patients with SLE increased their life expectancy but are now faced with new types of morbidity because of the sequelae related to the disease itself.

The aim of this study is to analyse the survival rate and prognostic indicators affecting organ damage and mortality of systemic lupus erythematosus (SLE) patients in Turkish population.

METHODS

A total of 192 patients with SLE diagnosed between 1980 and 2010 were reviewed retrospectively. Demographic data, the date of first symptom, the date of diagnosis, ACR SLE criteria at the time of diagnosis, other clinical features (Reynaud phenomenon, alopecia, livedo reticularis, etc...), system involvements, system involvements during the follow-up, SELENA SLEDAI and SLICC/ACR scores, autoantibody profile, treatments, other medical problems and complications (associated with disease itself, seconder to the treatment, infection, malignancy, etc..) deaths and cause of deaths and survival rates were obtained. Prognostic indicators for organ damage and mortality and survival analysed by statistical methods.

RESULTS

Of 192 SLE patients studied 6 were excluded for inadequate time of follow-up. Of 186 patients included 171 (91,9 %) were women and 15 (8,1 %) were men. The women to men ratio was 11:1. Median age at presentation was 32,5 years (range 11-75). Median SLICC/ACR score was 1 (range 0-14). About 53,8 % of the patients had organ damage at the time of data analysis. Univariate analysis revealed that renal disease ($P = 1 \times 10^{-8}$), neurologic involvement ($P = 0,00001$), pulmoner involvement ($P = 0,002$), cardiac involvement ($P = 0,03$), anemia ($P = 0,03$), thrombocytopenia ($P = 0,05$), thrombosis ($P = 0,0001$), infection ($P = 0,002$), hypertension ($P = 0,0002$), diabetes mellitus ($P = 0,00002$) and treatment with high-dose steroid ($P = 1 \times 10^{-8}$) were predictors for damage. Multivariate model, however, revealed that neurologic involvement ($P = 0,004$), pulmoner involvement ($P = 0,006$), thrombosis ($P = 0,006$), hypertension ($P = 0,02$), diabetes mellitus ($P = 0,003$) and treatment with high-dose steroid ($P = 0,007$) was independent risk factors for damage. During the study period,

9 patients (4,8%) died (six of disease-related complications, two of infections, one of malignancy). The 4-year survival rates of our cohort were % 96,3. Cox regression analysis revealed that diagnosis of onset age ($P = 0.003$), diabetes mellitus ($P = 0,0003$), anemia ($P = 0.02$), thrombocytopenia ($P = 0,01$), autoimmune hemolytic anemia ($P = 0,003$) and SLICC/ACR score ($P=0,04$) were independent risk factors for mortality.

CONCLUSIONS

The survival of SLE in our Turkish patients is similar to that of the White American and European series reported. Continuous follow up of our cohort of SLE patients is necessary to accrue data on long term survival of the disease.

Key Words: Systemic Lupus Erythematosus, organ damage, SLICC, prognosis, survival.

1. GİRİŞ-AMAÇ

Sistemik lupus eritematozus farklı klinik başlangıçları olan, değişken seyir ve prognoza sahip, etyolojisi bilinmeyen, multisistemik, kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Çoğunlukla doğurganlık çağındaki kadınları etkiler ve özellikle genç popülasyon için majör mortalite ve morbidite sebeplerinden birisidir. Etyopatogenezi karmaşık ve net olmamakla beraber genetik, immunolojik, hormonal ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.

Sistemik lupus eritematozus hafif hastalık tablosundan , şiddetli organ yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanan hızlı ilerleyici hastalığa kadar geniş değişken bir klinik gidişata sahiptir. Son birkaç dekaddır batı dünyasında SLE prognozu dikkat çekecek derecede iyileşmiştir. 1950'lerde 5 yıllık sağkalım oranı sadece %50 iken son dekalarda 10 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %90'lara çıkmıştır. Buna rağmen halen Hindistanlı, siyah Karayipli ve İspanyollar gibi bazı etnik gruplarda kötü sağkalım oranları rapor edilmektedir.

Özellikle renal tutulumu olan SLE hastalarının sağkalımlarında son 30 yılda önemli artışlar gözlenmektedir. IV siklofosfamid veya azathioprin gibi immunsupresif ilaçların kullanımı bu hastalarda prognozu değiştirmiştir. Bu sonuçlar SLE hastalarının yaşam sürelerini artırırken hastalığın kendisi ile ilişkili sekeller sebebiyle yeni bir morbiditeyle yüzyüze kalmalarına sebep olmuştur.

SLE sağkalımındaki iyileşme renal tutulumun erken tanısı, iyi serolojik monitorizasyon, kortikosteroid ve sitotoksik ajanların akılcı kullanımı, renal replasman tedavilerinin gelişmesi ve ulaşılabilirliği, hipertansiyon, hiperlipidemi, infeksiyon gibi komplikasyonların iyi kontrolü gibi birkaç faktöre bağlanabilir. SLE'li hastaların sağkalımlarındaki genel düzelmeye rağmen, bu hastaların halen %10-25'i ilk 10 yıl içerisinde kaybedilmektedir. SLE ile ilişkili ciddi organ tutulumları ve infeksiyonlar erken ölümlerin ana nedenidir.

SLE hastalarında renal tutulum, hipertansiyon, erkek cinsiyet, genç yaş, ileri yaşta ortaya çıkan hastalık, düşük sosyoekonomik düzey, siyah ırk, antifosfolipid antikoru varlığı, antifosfolipid sendromu ve yüksek hastalık aktivitesi skoru sağ

kalımı kötü etkileyen prognostik göstergeler olarak tanımlanmıştır. İspanyol kökenli olmak, yüksek hastalık aktivitesi, trombotik olay öyküsü ve günde 10mg'dan az glukokortikoid kullanımı ise hastalık başlangıcı ile organ hasarı gelişimi arasındaki süreyi kısaltan faktörler olarak tanımlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda son yıllardaki SLE prognozundaki iyileşmeye rağmen standardize edilmiş mortalite oranı (SMR) genel populusyona göre 2-4 kat fazla olarak devam etmektedir. Hopkins'in lupus kohortunda 5, 10, 15, 20 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %95, %91, %85, %78 olarak saptanmış. Fransa'nın farklı etnik kökenli kohortlarında, Latin Amerika, Yunanistan, Suudi Arabistan kohortlarındada benzer oranlar elde edilmiş. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada ise 5, 10, 15 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %92, %83, %80 olarak hafifçe düşük rapor edilmiş. 2000 yılında 7,88 olan SMR'ı 2006 yılında 2,17 olarak hesaplanmıştır. Diğer ülkelerin verilerine bakıldığında ise SLE prognozundaki bu iyileşme görülmemektedir. Eski çalışmalarda Singapur, Filipinler, Hindistan ve Tayland'da 5 yıllık mortalite oranları sırasıyla %65 ve %77 olarak saptanmıştır. Malezya verilerinde ise 5 ve 10 yıllık sağkalımlar biraz daha iyi olarak sırasıyla %82,3 ve %70,5 olarak saptanmıştır. Tunus, Pakistan ve Güney Afrikada 5 yıllık sağkalımlar sırasıyla %86, %80, %57-72 olarak rapor edilmiştir.

Birçok ülkenin kendi SLE sağkalım verileri bulunmakta iken literatürde Türk hastalara ait nadir veriler bulunmaktadır. Bu çalışmada Türkiye'deki SLE tanısı almış hastaların öncelikle sağkalım oranlarını, ölüm nedenlerini, organ hasarı ve mortalite için prognostik faktörleri olmak üzere hastaların klinik verileri ve hastalık seyri esnasında gelişen organ ve sistem tutulumları, komplikasyonları ve otoantikör profillerini değerlendirmek amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sistemik Lupus Eritematozus

2.1.1 Tanım

Sistemik lupus eritematozus (SLE), farklı klinik başlangıcı olan değişken seyir ve prognoza sahip, etyolojisi bilinmeyen, multisistemik, kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Çoğunlukla doğurganlık çağındaki kadınları etkiler ve özellikle genç popülasyon için majör mortalite ve morbidite sebeplerinden birisidir[1,2]. Etyopatogenezi karmaşık ve net olmamakla beraber genetik, immunolojik, hormonal ve çevresel faktörler rol oynar[1]. Sistemik lupus eritematozus hafif şiddetli hastalıktan, şiddetli organ yetmezliği ve ölümlü sonuçlanan hızlı ilerleyici hastalığa kadar geniş değişken bir klinik gidişata sahiptir[3].

2.1.2 Epidemiyoloji

SLE doğurganlık dönemindeki kadınlarda görülen en sık otoimmün hastalıktır. Hastalığın başlangıcı genellikle 20-40 yaşları arasındadır. Başlangıç yaşı kadınlarda erkeklere göre daha düşük olup ülkeler ve ırklar arasında değişiklik gösterir[4]. 20 yaş altı başlangıçlı olan hastalarda malar rush, proteinüri, nöbet, inme, kardiyak üfürüm, düşük kompleman düzeyi, hipertansiyon görülme sıklığı daha geç başlangıçlı yaş gruplarına göre daha sıktır[5]. Çocuklarda veya ileri yaşlarda hastalığa yakalananlarda kadın:erkek oranı 2:1'e iken doğurganlık çağında bu oran 12:1 gibidir[6].

Yapılan çalışmaların analizinde sistemik lupus eritematozus insidansı 100.000'de 1,0(danimarka)-8,7(brezilya) yıldır[7]. SLE insidansı, ABD'de yapılan çalışmalarda 100.000'de 1-7,6 arasında değişmektedir[8,9]. Avrupada yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Son yapılan çalışmalarda Rochester, İzlanda ve Danimarka'da SLE insidansında artış görülürken İsveç'teki insidanda değişiklik saptanmamıştır. Bu artışın hafif SLE vakaları ve SLE hastalarının erken tanı almasında bağlı olabileceği düşünülmektedir[10].

SLE prevalansı, 100.000'de 20-250 arasında değişmektedir. Hastaların sağ

kalım süresinin uzaması nedeniyle son yıllarda yapılan araştırmalarda prevalansın arttığı belirlenmiştir[11]. Siyah ırkta prevalans daha yüksek, Anglosakson ırkında daha dūřüktür. Afrika kökenli Avrupalılarda, Afrika kökenli Amerikalılara göre prevalans daha yüksek bulunmuştur[12]. İngiltere’de yapılan çalışmada Asya’lılarda beyaz ırka göre insidans beř kat, prevalans 2 kat artmıştır[13]. Genetik faktörler ve çevresel tetikleyicilerin (beslenme farklılıkları ve patojen maruziyeti) prevalansı etkilemesi nedeniyle bu artışların olduğu düşünölmektedir. Alopesi ve diskoid lupus Afrika kökenli Amerikalılarda sıkken, malar rush ve fotosensitivite beyaz ırkta daha sıktır. Ek olarak hematüri, proteinüri, lenfadenopati, kardiyak üfürüm, miyozit, perikardit’de Afrika kökenli Amerikalılarda beyaz ırktan daha sıktır. Laboratuvar parametrelerine bakıldığında ise antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagulanı beyaz ırkta daha sıkken, anti-RNP ve anti-Sm Afrika kökenli Amerikalılarda daha sıktır[5].

Cinsiyetin hastalık tablosuna etkisi bakıldığında; Hopkins Lupus kohort çalışmasına göre erkeklerde hemolitik anemi, tromboz, nöbet, pulmoner fibrozis, hepatomegali, lupus antikoagulanı pozitifliği, pozitif Coomb’s testi ve hipokomplementemi kadınlara göre daha fazladır. Lupus nefriti açasından ise fark saptanmamıştır. Fakat erkeklerde hipertansiyon ve renal yetmezlik kadınlara göre daha fazladır. Ayrıca erkeklerde morbiditenin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Glokom, tromboz, miyokard enfarktüsü erkeklerde daha sıktır, bu da erkek hastalarda lupus antikoagulan pozitifliğinin daha sık olmasına bağlanmaktadır. Kadınlarda ise Sjogren’s sendromu ve alopesi daha sık bulunmuştur[5].

Eğitim seviyesine göre hastalık prezantasyonuna bakıldığındaysa; discoïd lupus, psikoz, nöbet düşük eğitim seviyeli hastalarda daha sık görölürken, katarakt, cushingoid görünüm, diyabet, hipertansiyon, peptik ülser, tromboz yüksek eğitim seviyeli hastalarda daha sık rastlanan bulgulardır [5].

2.1.3 Patogenez

SLE, hücre nükleusunun bileşenlerine karşı otoantikor üretimi ve immün komplekslerin doku hasarı oluşturması sonucu değişik klinik belirtiler oluşturan otoimmün bir hastalıktır. Etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. SLE’de T ve B

lenfositlerde antijen-spesifik, poliklonal hiperaktivite ve bu aktivitenin yetersiz kontrolü ile karakterize anormal bir immün yanıt sözkonusudur. SLE'deki primer patolojik bulgular: İnflamasyon, vaskülit, immün kompleks birikimi ve vaskülopatidir. SLE'de güçlü bir ailesel agregasyon vardır. Tek yumurta ikizlerinde konkordansın % 25-50, çift yumurta ikizlerinde % 5 civarında olması hastalığa yatkınlıkta genetik faktörlerin önemli rol aldığını göstermektedir[14]. Çoğu vakanın sporadik olması ise birçok hormonal, immün, çevresel veya henüz bilinmeyen faktörlerin etiopatogeneizde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

2.1.4 Klinik bulgu ve belirtiler

Halsizlik, yorgunluk, ateş ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar SLE'de görülen en yaygın belirtilerdir. Bu belirtilerin varlığı klinisyene hastalığın tanısında veya alevlenmesinin saptanmasında yardımcı olmaz. Çünkü enfeksiyon gelişimi veya fibromyaljide de benzer belirtiler görülebilir[15]. SLE; döküntü, artrit, plörezi, proteinüri, Raynoud fenomeni, nöbet veya sebebi bilinmeyen ateş şeklinde başlayabilir. Cilt tutulumu ve artrit en sık görülen bulgular olmasına rağmen başka sistemlerde de tutulum olabilir[16]. Yüksek şüphe, dikkatli anamnez ve fizik muayene, uygun laboratuvar doğrulaması ile doğru tanı konulabilir[17]. Swaak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre SLE tanı kriterleri içinde yer alan klinik ve laboratuvar bulgularının hastalığın başlangıcında, tanı sırasında ve takipteki görülme yüzdeleri tablo 1'de gösterilmektedir[18].

Tablo 1. SLE tanı kriterleri içinde yer alan klinik ve laboratuvar bulgularının hastalığın başlangıç, tanı ve takipteki görülme yüzdeleri

KLİNİK BULGU	BASLANGIÇTA %	TANIDA %	TAKİPTE KÜMÜLATİF %
Malar rash	29	47	47
Diskoid rash	11	18	21
Oral ülser	3	6	Araştırılmamış
Fotosensitivite	30	45	58
Artrit	76	85	85
Renal tutulum	12	26	47
Serozit	15	36	67
Hematolojik tutulum	32	62	62
LE hücreleri	27	78	78
ANA pozitifliği	35	89	89
AntiSm pozitifliği	1	3	11
Nörolojik tutulum	6	6	65

2.1.4.1 Cilt ve müköz membran tutulumu

SLE’de cilt ve müköz membran bulguları çok değişkendir ve diğer organlardaki hastalık aktivitesiyle ilişki göstermez[19]. Cilt bulguları akut, subakut veya kronik şekilde olabilir. Akut kutanöz lupus eritematozus, sıklıkla malar bölgelerde ve simetrik olup güneşe maruziyet sonrası eritem ve ödemle karakterizedir[20]. Ani başlangıçlıdır ve skar bırakmaz. Nazolabiyal olukların açık kalması, papül ve püstüler lezyonların olmaması akne rozea’dan ayırımında yardımcıdır. Gövdenin üst kısmında ve güneşe maruz kalan boyun, kol ve bacak ekstansör yüzlerinde yamalı tarzda makülopapüler döküntü daha sıktır[21]. Subakut lupus eritematozus simetrik, yaygın, yüzeysel ve skar bırakmayan lezyonlardır. Boyun, omuzlar, üst gövde, ellerin ekstansör yüzelerinde görülür. Küçük fotosensitif papül ve plaklarla başlar; papüloskuamöz ve annüler polikistik formlar şekline dönüşür. Anti Ro antikoru varlığı C2 ve C4 genetik eksikliği ile karakterizedir[20]. Kronik kutanöz lupus eritematozus (Diskoid) yüzde, kafa derisinde, kulak ve boyunda eritematöz papül veya plaklarla başlar ve skar bırakır. SLE’ye transmisyon % 1-5 oranındadır ve % 90-95 deride sınırlıdır. Zamanla merkezden çevreye doğru genişleyerek plak şeklini alır. İyileşme döneminde lezyonların periferinde hiperpigmentasyon, merkezinde hipopigmentasyon, atrofi, telenjektazi ve deride skar bırakan alopesi bulunur[20]. Deri biyopsileri incelendiğinde subakut formda süperfisiyal tutulum, diskoid formda ise daha derine infiltrasyon görülür. Subakut formda epidermal Ig G depozitleri vardır, diğer formlarda dermal- epidermal bileşkede klasik lupus bandı bulunur[22]. Bu durum subakutta antikor aracılı, diskoidde ise T hücre aracılı sitotoksik patojenik mekanizmalar olduğuna işaret etmektedir[23]. Fotosensitivite güneş ışığına anormal reaksiyon olarak tanımlanır. Hastaların 1/3 ila 2/3’ünde görülür. Döküntüye yol açar ve aynı zamanda sistemik hastalık aktivitesini ağırlaştırarak hastanın yaşam kalitesini kötüleştirir. UV A, UV B ve floresan ışık hastalık aktivitesini artırabilir[24]. Fotosensitivite anti Ro pozitifliği ile ilişkilidir. Anti Ro pozitif hastaların %70’i ise fotosensitifdir[25]. UV ışık, endojen çözünebilir sitoplazmik antijenlerin (Ss A,Ss B, Sm gibi) plazma membranına translokasyonunu indükleyerek patojenik otoantikor oluşumuna yol açabilir. Alopesi aktif hastalığın tipik bulgularındandır ve difüz veya yamalı tarzda olabilir. Aynı zamanda immünsüpresif ilaçlardaki ilişkili olabilir. Alevlenmenin veya steroidler, azotiopirin veya siklofosfamid ile tedavinin saç

dökülmesine rölatif katkısını ayırt etmek güçtür[26]. Hastalığın remisyon döneminde saçların yeniden çıktığı görülebilir. Mukozite bağlı mukozal ülserasyonlar bukkal mukozada ve üst damakta tipik lupus bulgusu olarak görülebilir. Vakülopatiyeye bağlı olarak tırnak kenarlarında arteriolar spazm veya enfakt, ciltte yaygın dantel şeklinde livedo retikülaris olarak adlandırılan döküntüler, ekstremitelerde ise peteşiyal/purpurik veya ürtikeryal lezyonlar görülebilir. Vaskülopati sıklıkla antifosfolipid antikorlarının varlığı ile ilişkilidir[15]. SLE’de ayrıca Raynoud fenomeni, akrosiyanoz, nadirende sklerodaktili ve telenjektazi görülebilir[29].

2.1.4.2 Kas iskelet sistemik tutulumu

Artralji ve hafif artritle birlikte sabah tutukluğu SLE’nin en sık ilk manifestasyonudur. Hastalığın izlemi sırasında % 75’e yakın hastada gerçek artrit görülür. Genelde intermitandır, simetrik olup tüm eklemlerde görülebilse de en sık el küçük eklemleri, el bilekleri ve dizler tutulur. Bazen gezici olabilir ve subjektif ağrı objektif artrit bulgularından daha belirgindir[27]. Tenosinovit, SLE sinovitinin erken belirtisi olabilir ve tendon rüptürüne yol açabilir. Artrit çoğu hastada ilk bulgudur ancak yanlışlıkla hastalar romatoid artrit olarak değerlendirilmiş olabilir. SLE hastalarında seyrek olarak nodül ve eklem deformitesi gelişir. Romatoid artrit ve SLE’nin bir arada olduğu overlap bazı hastalarda görülebilir[27,28]. % 10’a yaklaşan hastada romatoid artrite benzer el deformiteleri görülür[28]. Non-erozif deformite bırakan bu durum, romatizmal ateşi takip eden artropatiye benzerliği nedeniyle Jaccoud artropatisi olarak adlandırılır. Başlangıçta subluksasyonlara bağlı deformite geri dönüşümlü iken kontraktür ve kas atrofilerinden sonra kalıcı hale geçer[27]. Ayaklarda, omuzda veya dizlerde de olabilir. Radyolojide erozyon olmaması ve deformitenin başlangıçta geri dönüşümlü olması ile romatoid artritten ayrılır. SLE hastaları kas ağrısı ve güçsüzlükten yakınabilirler. Artrite ikincil veya kortikosteroid ve antimalaryal kullanımı ile ilişkili myopati görülebilir. İlaveten gerçek kas inflamasyonunda olabilir[17]. SLE’nin ileri dönemlerinde özellikle çok küçük bölgelere lokalize, sıklıkla kalçalarda akut eklem ağrısı osteonekroz gelişiminin belirtisidir. Çoğu geniş seride osteonekroz hastaların % 10’unda hastalığın herhangi bir döneminde görülmektedir[30]. Osteonekrozlu hastalar genelde daha gençtir ve lupus ile osteonekroz tanısı arası yaklaşık 4 yıldır.

Osteonekrozlu hastaların % 50-67'sinde ileri dönemlerde başka bölgeleri de etkilenecektir. Tipik olarak hastalıklarının seyri boyunca yüksek doz steroid alanlarda görülür. Henüz patogenezi konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Yeni bir vaka kontrol çalışmasında osteonekrozun, artrit öyküsü, steroid ve sitotoksik tedavi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Osteonekroz yaşam beklentisini azaltmamakta fakat fiziksel yetersizlik oluşturmaktadır[30].

2.1.4.3 Renal tutulum

Böbrekler, SLE'de en sık etkilenen organlardır. Patolojisinde dolaşımdaki immün komplekslerin glomerüllerde birikimi sonucu kompleman sisteminin aktiflenerek inflamatuvar yanıt oluşturması rol oynar. Glomerüllerde inflamasyon, nekrozis ve skar görülebilir. Trombotik mikroangiopati ve ekstraglomerüler vaskülit'i içeren vasküler lezyonlar, tubuler atrofi ve intersitisyel fibrozisi içeren tubulointersitisyel hasar diğer görülen patolojik bulgulardır[15]. Lupus nefritinde böbrek biyopsisinde çeşitli histopatolojik görünümlemlerle karşılaşılabilir. Ek olarak, çakışma modelleri ve ayrıca bir lezyondan bir başkasına ilerleme de gözlenebilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), hem kesin hem de doğru olan düzenli bir sınıflama getirmiştir. En son DSÖ 2003 sınıflamasında, lupuslu hastaların biyopsi sonuçları ışık mikroskopisi, immünofloresan ve elektron mikroskopideki glomerüler değişikliklere göre 6 grupta sınıflandırılmıştır (tablo 2). DSÖ sınıflaması prognoz ve tedavi kılavuzu olarak yararlıdır ve sınıf IV en kötü gidişe sahiptir. Biyopsi örnekleri, aktivite (potansiyel olarak geri dönebilen lezyonlar) ve kronisite (geri dönüşümsüz lezyonlar) özelliklerine göre de derecelendirilmiştir[31].

SLE'da böbrek tutulumunun klinik görünümüleri değişkendir. Böbrek tutulumu, sıklıkla SLE ile birlikte veya kısa bir süre sonra gelişir. Remisyon ve alevlenmeler şeklinde kronik bir seyir gösterebilir[31]. SLE klasifikasyon kriterlerinde 24 saatlik idrarda 0,5 g'ın üstünde proteinüri veya eritrosit, granüler, tübüler veya mikst silendirler olması renal tutulum olarak kabul edilmiştir. Enfeksiyon yokluğunda hematüri (>5 eritrosit/hpf) veya pyüri (>5 beyaz küre/hpf) veya ikisinin birlikte olması ve serum kreatininde yükselme klinik böbrek hastalığının bulgusudur[32].

Tablo 2. Sistemik lupus eritematozus glomerilonefritinin sınıflaması

Sınıf I	Minimal mezengiyal lupus nefriti
	Işık mikroskopisi ile normal glomerül, fakat immünfloresan mikroskopisi ile mezengiyal immun birikim mevcut.
Sınıf II	Mezengiyal proliferatif lupus nefriti (% 25)
	Işık mikroskopisinde mezengiyal immün depolanma ile beraber saf mezengiyal hiperselülarite veya mezengiyal matrikste artış. İmmünfloresan veya elektron mikroskopisi ile görülebilen bir miktar izole subepitelyal veya subendotelyal depolanma
Sınıf III	Fokal lupus nefriti (% 20)
	Glomerüllerin % 50'sinden daha azında aktif veya inaktif fokal, segmental veya global endokapiller veya ekstrakapiller glomerülonefrit. Mezengiyal değişiklik olsun veya olmasın tipik fokal subendotelyal immun depolanmalar
Sınıf III (A)	Aktif lezyonlar: fokal proliferatif lupus nefriti
Sınıf III (A/C)	Aktif ve kronik lezyonlar: fokal proliferatif ve sklerozan lupus nefriti
Sınıf III (C)	Glomerüler skarlı kronik inaktif lezyonlar: fokal sklerozan lupus nefriti
Sınıf IV	Difüz lupus nefriti (% 40)
	Aktif veya inaktif difüz, segmental veya global endokapiller veya ekstrakapiller glomerülonefrit. Glomerüllerin % 50'sinden daha fazlasında mezengiyal değişiklik olsun veya olmasın tipik difüz subendotelyal immün depolanmalar
Sınıf IV-S (A)	Aktif lezyonlar: difüz segmental proliferatif lupus nefriti
Sınıf IV-G (A)	Aktif lezyonlar: difüz global proliferatif lupus nefriti
Sınıf IV-S (A/C)	Aktif ve kronik lezyonlar: difüz segmental proliferatif and sklerozan lupus nefriti
	Aktif ve kronik lezyonlar: difüz global proliferatif and sklerozan lupus
Sınıf IV-S (C)	Skarlı kronik inaktif lezyonlar: difüz segmental sklerozan lupus nefriti
Sınıf IV-G (C)	Skarlı kronik inaktif lezyonlar: difüz global sklerozan lupus nefriti
Sınıf V	Membranöz lupus nefriti (% 15)
	Elektron veya immünfloresan mikroskopisinde veya ışık mikroskopisinde mezengiyal genişleme olsun veya olması global veya segmental subepitelyal immün depolanmalar veya morfolojik sekelleri. Sınıf V lupus nefriti sınıf III veya IV ile beraber görülebilir. Sınıf V lupus nefritinde ilerleyici skleroz görülür.
Sınıf VI	İlerleyici sklerozan lupus nefriti
	Glomerüllerin global olarak % 90'ından fazlasında skleroz

Işık mikroskopsine ek olarak elektron ve immünfloresan mikroskopla yaklaşık tüm lupuslu hastaların böbrek biyopsisinde değişiklikler saptandığı

bildirilmiştir[33]. Renal yetmezlik, ortalama % 50 hastada mikroskopik hematüri, proteinüri, hipertansiyon, azotemi, trombositopeni, hipokomplementemi bulguları ile akut nefritik veya nefrotik sendrom veya hızlı ilerleyen glomerülonefrit şeklinde semptomatik hale gelir. Persistan C3 veya CH50 kompleman düşüklüğü bazı hasta gruplarında böbrek hastalığının progresyonuyla ilişkili bulunmuştur[34,35]. Serolojik anormallikler, klinik renal tutulum bulgularının ortaya çıkışından ayla önce gelişebilir. İdrar sedimenti ve protein ekskresyonu miktarının izlenmesi tedavi monitorizasyonunda önemli takip kriterleridir. Standart böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi) glomerülonefritin ciddiyetini daha düşük oranda belirlemesi nedeniyle duyarlı olmayan indikatörlerdir[36]. Hızlı ilerleyici glomerülonefrit gibi klasik klinik bulguları olan vakalarda lupus nefriti tipini belirlemek için renal biopsi ihtiyacı olmayabilir. Fakat lupus nefritine benzer klinik bulguları olanlarda renal biopsi tanı ve tedaviye açıklık getirebilir. Anlamli proteinüri ve idrar sediment anormallikleri olmadığı durumlarda ise renal biopsi önerilmez[37]. Sınıf I'deki hastalarda klinik yok veya çok hafiftir. Sınıf II'de inaktif idrar sedimenti, 1 gr/gün'ün altında proteinüri ve normal serum kreatininini şeklinde minimal renal bulgular vardır. Sınıf I ve II prognozu genellikle iyidir. Sınıf III, fokal proliferatif lupus nefriti'nde lupus serolojisi sıklıkla aktiftir, ancak serolojik aktivitenin derecesi histolojik hasarın şiddeti ile uyumlu değildir. Hipertansiyon ve aktif idrar sedimenti çoğu zaman vardır ve proteinüri genellikle 1 gr/gün'ün üzerindedir. Bu hastaların %25'inden fazlasında başlangıçta kreatinin yüksektir[31]. Lupus nefriti hastalarında hipertansiyon, renal hastalığın progresyonu ve mortalite ile ilişkilidir[38]. Sınıf IV'deki hastalarda anti-DNA titresinin yüksekliği, renal fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, serum kompleman seviyelerinin düşüklüğü, eritrosit ve eritrosit silendirlerini içeren çok aktif idrar sedimenti tipiktir. Bu hastaların %50'sinden fazlasında nefrotik sendrom olmak kaydıyla, eninde sonunda tüm hastalarda proteinüri gelişecektir. En kötü prognozu olan böbrek tutulumudur. Lupus membranöz nefropatili sınıf V hastalar tipik olarak proteinüri, ödem ve nefrotik sendromun diğer bulguları ile başvururlar. Serolojik aktivite sıklıkla düşük olmasına rağmen, %60'dan fazla hastada serum kompleman seviyeleri düşüktür ve anti-DNA antikor titreleri yükselmiştir[31]. Hafif proteinürisi olan olgularda prognoz iyiysen, nefrotik sendrom gelişenlerde prognoz kötüleşir. Beraberinde renal ven

trombozu görülebilir[15]. Son dönem LN sınıf VI genellikle uzun sürmüş olan LN'nin aktivitesini kaybetmesinin sonucudur ve sıklıkla sessiz dönemler ile yer değiştiren lupus ataklarının son halidir. Son dönem böbrek yetmezliği bulguları görülür[31].

2.1.4.4 Hematolojik tutulum

Bu konu “Laboratuvar bulguları” kısmında anlatılmıştır.

2.1.4.5 Lenfadenopati

SLE hastalarının yaklaşık 1/3'ünde hastalığının herhangi bir döneminde diffüz lenfadenopati görülmektedir. Genellikle ağrısızdır. Biyopsi bulgusu olarak sıklıkla foliküler hiperplazi saptanırken, bazen histopatolojik bulgular ateş ve lenfadenopati ile seyreden Kikuchi hastalığı benzeri nekrotizan lenfadenit şeklinde olabilir. Yine lenfomalar ayırıcı tanıda bulunmalıdır. Son yapılan çok merkezli çalışmalarda SLE’li hastalarda non Hodgkin lenfomalar başta olmak üzere hematolojik malignensi sıklığında artış saptanmıştır. Splenomegali nadirde olsa SLE’de görülebilir. Histolojik olarak splenik arter ve arteriollerde kollojen birikimine bağlı tipik ‘soğan zarı’ görünümü mevcuttur[15].

2.1.4.6 Pulmoner tutulum

SLE’de pulmoner tutulum oldukça sıktır ve plevral efüzyon, plörezi, akut lupus pnömonisi, alveolar hemoraji, pulmoner hipertansiyon veya intersitisyel akciğer hastalığı şeklinde görülebilir[37]. Tutulum, göğüs radyolojisi veya solunum fonksiyon testindeki insidental bulgulardan akut- kronik hastalığa kadar geniş bir spektrum içerisindedir. Akut pulmoner hastalık, yaygın lupus aktivitesi ile ilişkili gelişirken kronik pulmoner tutulum, diğer organlardaki hastalık aktivitesinden bağımsız ilerleyebilir. Havayolunun ciddi inflamasyonu pek görülmez ancak akut hava yolu kapanması rapor edilmiştir[39]. Lupus pnömonisi sık değildir. Alveolokapiler üniteye akut hasar sonucu oluşur ve hayati tehdit oluşturur. Altta yatan enfeksiyon bulgusu olmadan ani ateş, hipoksemili dispne, akciğer grafisinde yamalı infiltrasyon ile karakterizedir. Alveolar hemorajik sendrom daha az görülür ve benzer prezentasyondadır. ARDS kliniğine benzer muhtemelen vaskülit

ikincildir. Akciğerlere kanamadan dolayı hemoglobinde akut düşme vardır ve mortal seyredebilir[40]. Akut pnömonitis sonrasında veya sinsi olarak gelişebilir[40,41]. Radyolojik bulgular semptomlardan daha sık olabilir. Tedavi edilebilir inflamatuvar alveolitis ile kronik fibrozisin ayrımının yapılması, uygun tedavi yaklaşımı için gereklidir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi idiyopatik pulmoner fibrozis evaluasyonunda önemlidir (buzlu cam görünümü, aktif inflamasyon, bal peteği benzeri retiküler patern, irreversibil fibrozis). Bu paternlerin açık akciğer biopsileri ve tedavi yanıtıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir[42]. Lupusun komplikasyonu olarak artmış sıklıkla pulmoner hipertansiyon tanısı konmaktadır. Genel lupuslu popülasyonda % 25 oranında görülür. Pulmoner hipertansiyon anti-RNP antikor, romatoid faktör ve antifosfolipid antikorları varlığında yüksek oranda görülür. Vaskülopati veya vaskülitin, platelet agregasyonu veya tromboembolinin, parankimal akciğer hastalığı veya vazokonstriksiyona bağlı vasküler oklüzyonun pulmoner hipertansiyon gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir[43].

2.1.4.7 Kardiyovasküler tutulum

SLE'de kardiyovasküler tutulum, son yıllarda artan oranlarda dikkati çekmektedir. Gelişmiş tanısal metotlarla prospektif çalışmalar sonucu kapak hastalıkları, myokardiyal disfonksiyon ve perikardiyal hastalıklar gibi hastalıkların prevalansı artmıştır[44, 45]. Perikardit SLE'de en sık görülen kardiyak tutulum şeklidir. Otopsi serilerinde sıklık % 60'a ulaşmaktadır. Hastalarda ekokardiyografi ile az miktarda perikardiyal efüzyona sıklıkla rastlanabilmektedir. Akut perikardit bazen lupusun ilk bulgusu olabilir[46]. Lupus ile ilişkili valvuler anormallikler, kapak disfonksiyonu varlığında veya yokluğunda kapakçıklarda kalınlaşma ve Libman Sacks endokarditi (non-bakteriyel verrüköz endokardit) şeklinde olabilir. Ekokardiyografi ile % 25'e yakın hastada valvüler anormallikler saptanabilir, ancak ciddi valvüler disfonksiyon sık değildir. Libman Sacks endokarditi olanlarda sıklıkla antifosfolipid antikor pozitifliği gösterilmiştir. Bunun patolojik önemi net değildir[47]. Libman Sacks endokarditi infektif endokardite eğilim yaratır. Bu nedenle SLE hastalarında emboli geliştiğinde Libman Sacks endokarditi araştırılmalıdır. Miyokardite bağlı aritmiler, ileti defektleri, kardiyomegali, taşikardi ve ani ölümler görülebilir. Klinik olarak silik olmasına rağmen doppler ekokardiyografi ile aktif dönem sol ventrikül

disfonksiyonu % 60 hastada saptanabilir. Non- invazif tetkiklerle hastaların 1/3'ünde kardiyomyopati saptanmasına rağmen sık karşılaşılan klinik bir problem değildir. Hastalarda kalp yetmezliği gelişirse anemi, hipertansiyon ve üreminin kalp yetmezliğine katkısı araştırılmalıdır[45]. SLE morbidite ve mortalitesinde koroner arter hastalığının önemli rolü vardır ve bu popülasyondaki ölümlerin 1/3'ünden koroner arter hastalığı sorumlu tutulmaktadır[48,49]. Prematür ve hızlanmış ateroskleroz lupus hastalarında % 37 oranında rastlanmaktadır. Bu hastalarda mortalite aynı yaş ve cinsiyete sahip gruplara göre 10 kat artmıştır. Hastaların % 60'ında soğuk ve emosyonel strese yanıt olarak dijital arterlerde epizodik vazospazm ve oklüzyon görülür. Karakteristik olarak parmaklarda önce siyanoza kadar ilerleyen solukluk ardından perfuzyonun sağlanması ile kızarıklık görülür. Ek olarak küçük arterler, arterioller ve kapillerlerde vaskülit ve fibrinoid nekroz buna bağlı olarak klinik olarak periungal telenjektaziler, karın ağrısı, nöropsikiyatrik semptomlar görülebilir[15].

2.1.4.8 Nörolojik tutulum

Nöropsikiyatrik semptomlar SLE'de siktir. Santral, periferik veya otonom sinir sistemi tutulabilir. ACR Ad Hoc Committee SLE nöropsikiyatrik sendromlar için standart adlandırma geliştirmiştir. Nöropsikiyatrik lupus: a) primer olaylar (direkt olarak immün aracılı merkezi sinir sistemi hasarından kaynaklanan), b) sekonder olaylar (diğer organ hastalıkları ve tedavi komplikasyonları sonucu görülenler) olarak ikiye ayrılabilir[50, 51]. Nöropsikiyatrik lupusun patogenezinde vaskülopati ve nadir olarak vaskülit, lökoaglutinasyon veya tromboza bağlı vasküler oklüzyon ve antikor aracılı hücrel hasar veya disfonksiyonun rol aldığı düşünülmektedir. Multifokal serebral mikroinfaktlarla ilişkili mikrovasküler hasar predominant histolojik bulgudur, vaskülit ise nadirdir[52]. Nöropsikiyatrik lupus tipik olarak aktif SLE'nin klinik ve serolojik olarak yerleşmesi sırasında gelişir[51]. Non narkotik analjeziklere yanıtız başağrıları lupuslu hastalarda en sık nörolojik bulgudur[53]. Baş ağrısı migren tipinde olabilir ve diğer nörolojik bulgularla birlikte görülebilir. Nöbetler fokal veya jeneralize olabilir. Serebrovasküler olayla parezi ve subaraknoid kanama gibi vaskülit ile ilişkili veya kore'de olduğu gibi anti kardiyolipin antikorlarla ilişkili olabilir. Frank psikozu SLE manifestasyonu olarak uzun süredir

tanımlanmaktadır[54]. Bazı hastalarda kortikosteroid kullanımı psikoz oluşumundan sorumlu tutulurken, steroidin kesilmesi lupusu alevlendirerek psikozun kötüleşmesine yol açabilir. Bazı çalışmalarda anti ribozomal P antikoru lupus psikozu ile ilişkisi bulunmuştur, fakat patojenik ilişki tam ortaya konamamıştır. Bu nedenle anti ribozomal P antikoru tanı ve tedavide kullanışlı değildir[55]. Organik beyin sendromu sıklıkla değişik derecelerde hafıza bozukluğu, apati, oryantasyon ve entelektüel kayıp ile başlayabilir. Ciddi vakalarda ajitasyon, deliryum, stupor, koma görülebilir[51]. Demans, devam eden nöropsikiyatrik lupus veya antifosfolipid antikora bağlı çoklu enfarktara bağlı olabilir[51,56]. Antinöronal antikor, nöropsikiyatrik lupuslu hastaların serumlarında % 75 kadar bulunabilir. Bu antikolar % 25'e yakın SLE hastalarında da bulunabilir. Olguların yaklaşık % 10'unda periferik sinir sistemi tutulumu olabilir[51].

2.1.4.9 Gastrointestinal tutulum

SLE'de gastrointestinal semptomlar hastalığın kendisine, üremiye veya ilaçlara bağlı olarak sıklıkla görülür. Rekürren non-infeksiyöz farenjit ve oral ülserler sıklıkla görülür[57]. Lupuslu hastaların özofagus 1/3 üst kısmında muhtemelen vaskülite ikincil olarak motilite azalmıştır. Primer peritonit ve arterite bağlı sıklıkla terminal ileum veya çekumda iskemik nekroz gelişebilir[58]. Akut pankreatit lupuslu hastaların %8'inde görülebilir [59]. Seyrek olarak kronik inflamatuvar barsak hastalıkları ile birlikte olabilir. % 30'a yakın hastada, hastalığa veya ilaçlara bağlı hafif karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu olabilir. Daha ciddi karaciğer hastalığı ise tanımlanamamış otoimmün hepatit, primer biliyer siroz veya enfeksiyon kaynaklıdır. Otoimmün hepatit ve primer biliyer sirozda artralji, raynoud fenomeni ve ANA sıklıkla pozitifdir[60]. Antifosfolipid sendromuna sekonder Budd-Chiari sendromu daha nadir görülen komplikasyonlardır. Mezenter vaskülite bağlı olarak ateş, bulantı, kusma ve kanlı ishal görülebilen diğer bir tablodur.

2.1.5 Laboratuvar bulguları

Sistemik lupus eritematozus tanısında birçok laboratuvar parametresi tanıyı destekleyici olarak kullanılabilir. Anemi, lökopeni, lenfopeni, trombositopeni SLE'nin sık görülen ve tanı kriterleri içerisinde bulunan bulgularındandır. Anemi

kronik hastalık, üremi, gastrointestinal sistemden ilaçlara bağlı olarak kronik kan kaybı, Coomb's pozitif veya negatif hemolitik anemiye bağlı olabilir. Lokopeni, genelde 2500-4000/mm³ arasındadır ve otoimmün lokopeni aktif hastalığa eşlik eder. İmmün supresif tedavi veya infeksiyonlara da sekonder gelişebilir. Trombositopeni, izole veya sistemik hastalığın belirtisi olarak bulunabilir. İlaç ve infeksiyonlar trombositopeni nedeni olarak ekarte edilmelidir[17]. Uzamış parsiyel tromboplastin zamanı patolojik antifosfolipid antikorlarının göstergesi olabilir. Bu antikorlar yanlış pozitif sifiliz testi ile ilişkilidir. Tam idrar tahlili ve mikroskopik analizde hematüri, proteinüri, pyüri ve hücre silendirler böbrek tutulumunu göstermede yardımcıdır[15].

Eritrosit sedimantasyon hızı sistemik inflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir. Aktif hastalık sırasında sıklıkla yükselirken hastalık aktivitesinin monitorizasyonunda faydalı değildir. CRP sıklıkla normal veya artrit ve serozit hastalarında hafif yüksek bulunur. CRP yüksek ise hastalar özellikle enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir[15].

Serolojik testler lupus tanısında oldukça destekleyicidirler. ANA çoğu hastada pozitif olarak saptanan nükleer bir antikordur. Yaklaşık %95 sıklıkla pozitif saptanır. Hastaların sadece %5 kadarında ANA ve LE hücresi pozitif saptanmayabilir. Bunlarda cilt döküntüsü, fotosensitivite, Reynold fenomeni, serozit daha sık saptanır. Bazılarında anti Ro antikor pozitif olarak saptanır[61].

SLE'de görülen bazı antikorlar belli hastalıklar için daha spesifiktir. Anti dsDNA antikorları önceleri SLE hastalık aktivitesini yansıttığına inanılırken klinik tecrübeler DNA antikorları ve komplemanların klinik hastalık aktivitesinin optimum prediktörleri olmadığını belirtmektedir[62]. Anti dsDNA sadece renal hastalık aktivitesiyle koreledir. Anti dsDNA'ya ek olarak lupus hastalarında pozitif olan, çekirdek içinde spesifik birçok epitoplara mevcuttur. Özellikle Anti Sm antikorlar lupus için oldukça spesifiktir. Anti RNP nükleer ribonükleoprotein'e karşı oluşan diğer bir antikordur. Anti Ro (SSA) ve Anti La (SSB) antikorları Sjogren's sendromu ile ilişkilidir ve aynı zamanda gebe hastalarda bebeklerde konjenital kalp bloğuna sebep olabilir. Tanı sırasında istenen bu serolojik testlerin hastalık aktivitesinin takibinde bir önemi yoktur[15]. Kompleman düzeyleri özellikle C3 ve C4, immün

komplekslerce kullanımına bağlı olarak aktif SLE’de azalmıştır ve özellikle nefritik aktiviteyi yansıtır. Bazı laboratuvarlarda bakılan total hemolitik kompleman aktivitesi (CH50) tüm kompleman fonksiyonunu gösterir[17].

Tablo 3. SLE hastalarında görölen serolojik testlerin hastalık başlangıcında ve hastalık süresince sıklığı [1]

	Başlangıçta %	Hastalık süresince %
ANA	76	94
Anti dsDNA	34	71
Anti Sm	31	49
Anti RNP	21	35
Anti Ro (SSA)	33	67
Anti La (SSB)	27	49
Düşük kompleman	44	77

2.1.6 Tanı kriterleri

SLE tanı kriterleri olarak 1982’de revize edilen ve 1997’de yeniden güncelleştirilen tanı kriterleri kullanılmaktadır [63,64] (tablo 4). Hasta 11 kriterden 4’üne sahipse % 95 spesifiteve % 85 sensitivite ile lupus tanısı konulur. Eğer hasta 4 ten az tanı kriterine sahipse olası tanıdan söz edilebilir, hastanın kliniği ile beraber değerlendirilmelidir. Hastanın ANA’sı negatif ise SLE olması düşük olasılıklıdır. Organ veya sistem tutulumu veya tipik laboratuvar bulguları olmadan sadece ANA pozitifliğinde de SLE olasılığı düşüktür[1]. Genellikle SLE’nin ilk belirti ve bulgularının ortaya çıkışından dört kriter sağlanana kadar belirli bir zaman periyodu geçmektedir. Bundan dolayı klasifikasyon kriterleri SLE tanısının konfirmasyonu için gereklidir. Longitudünel takip çalışmalarında ‘inkomplet lupus’ olarak adlandırılan indiferansiye bağ dokusu hastalığı hastalarının bazılarının SLE klasifikasyon kriterlerini sağladığı gösterilmiştir[65].

Tablo 4. 1997’de gözden geçirilmiş SLE tanı kriterleri [63,64]

1-Malar raş	Yanaklarda ve burun sirtında düz veya kabarık, nazolabiyal olukları tutmayan sabit eritem
2-Diskoid raş	Keratotik skarlar ve foliküler tıkaçlar gösteren, deriden kabarık eritemli plaklar. Eski lezyonlarda atrofik skar görülebilir.
3-Fotosensitivite	Hastanın öyküsünde veya hekim gözleminde güneş ışığına reaksiyon olarak gelişen döküntü
4-Oral ülser	Hekim tarafından görülen ağrısız, mum alevi şeklinde oral veya nazofarengeal ülserasyon
5-Artrit	2 veya daha fazla periferel eklemde erozyon oluşturmeyen artrit (ağrı, şişlik veya efuzyon)
6-Serozit	Plevrit; tipik plevral ağrı öyküsü veya plevral frotman veya plevral efuzyon bulguları veya Perikardit; perikard frotmanı veya EKG bulgusu veya perikardiyal efuzyon bulguları
7-Böbrek hastalığı	>0,5gr/gün veya 3(+)'ten fazla inatçı proteinüri veya Hücre silendirler (eritrosit, hemoglobin, granuler, tübüler veya karışık)
8-Nörolojik tutulum	Metabolik bozukluğa (üremi, ketoasidoz veya elektrolit inbalansı) veya ilaca bağlı olmayan konvülziyon, metabolik bozukluğa (üremi, ketoasidoz veya elektrolit inbalansı) veya ilaca bağlı olmayan psikoz
9-Hematolojik tutulum	Retikülositözün eşlik ettiği hemolitik anemi veya lokopeni (2 veya daha fazla ölçümde <4000/mm ³) veya lenfopeni (2 veya daha fazla ölçümde <1500/mm ³) veya trombositopeni (<100000/mm ³) (ilaca bağlı olmayan)
10-İmmünolojik bozukluklar	Anti-dsDNA pozitifliği (doğal DNA'ya karşı oluşan anormal titrede antikor) veya Anti-Sm (Sm nüklear antijenine karşı antikor varlığı) veya Antifosfolipid antikorların pozitifliği Antikardiyolipin IgG veya IgM yüksekliği veya Lupus antikoagulanı pozitifliği (standart metodla ölçülmüş) veya Altı aydan beri devam eden yapancı pozitif sifiliz testleri (VDRL pozitif, TPHA negatif)
11-ANA pozitifliği	İmmunoflorasan veya eşdeğer yöntemle ölçülmüş anormal titrede ANA (ilaç kullanımına bağlı olmayacak)

2.1.7 Klinik seyir, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi (Selena Sledai ve Slicc/Acr İndeksleri) ve prognoz

2.1.7.1 Klinik seyir ve prognoz

SLE hastalık aktivitesi temel olarak, alevlenme, kronik aktif hastalık ve uzun sessiz dönem olmak üzere üç patern gösterir. % 20'den az hastada uzun sessiz dönem izlenir. Klinikte en sık karşılaşılan patern, kronik intermitan paterndir. Bununla birlikte belirgin sayıda hastada genellikle tedaviye bağlı tam ve tedavi kesildikten sonra 10-30 yıl süren remisyonlar görülebilir. Bir yıl ve üzerindeki remisyonlar hastalık süresi 20 yıl olanlarda % 50'e kadar ulaşmaktadır[66]. Çok merkezli bir Avrupa çalışmasında ise tanıdan 10 yıl sonra bile hastalık aktivitesinin devam ettiği gösterilmiştir[67]. Hopkins kohort çalışmasına göre tanıdan sonra 10 yıl içinde yeni organ-sistem tutulumu devam etmektedir[5]. Daha önce ağır hastalık geçirmiş olanlarda da remisyon sağlanabilir. Ancak majör organ hasarı prognostik değerlendirmede önemlidir. Remisyonlar sırasında genellikle immunolojik testlerde düzelme görülmekle birlikte sürekli anormal seroloji gösteren hastalarda bildirilmiştir. Ancak anti-dsDNA titresinde yükselme ve kompleman komponentlerinde düşmenin hastalık alevlenmelerini tahmin etmede değerli olduğu kabul edilmektedir. Zamanında ve agresif tedavi morbiditeyi azaltıp organ yetmezliğini önleyebilir. Organ yetmezliklerinden özellikle renal yetmezlik önemli bir mortalite nedenidir. Renal yetmezliğin risk faktörleri ise hipertansiyon, sigara ve tedaviye uyumsuzluk olarak tanımlanmıştır[68].

Son birkaç dekaddır batı dünyasında SLE prognozu dikkat çekecek derecede iyileşmiştir. 1950'lerde 5 yıllık sağkalım oranı sadece %50 [69] iken son dekadlarda 10 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %90'lara çıkmıştır[70,71]. Buna rağmen halen Hindistanlı[72], siyah karayipli[73] ve İspanyollar [73] gibi bazı etnik gruplarda kötü sağkalım oranları rapor edilmektedir. Son yıllarda düzelme göstermekle birlikte SLE'de mortalite halen yüksektir ve normal popülasyona göre 3 kat fazladır. Yapılan çalışmalarda son yıllardaki SLE prognozundaki iyileşmeye rağmen standardize edilmiş mortalite oranı (SMR) genel popülasyona göre 2-4 kat fazla olarak devam etmektedir. Hopkins'in lupus kohortunda 5, 10, 15, 20 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %95, %91, %85, %78 olarak saptanmıştır. Fransanın farklı etnik kökenli

kohortlarında, Latin Amerika, Yunanistan, Suudi Arabistan kohortlarında da benzer oranlar elde edilmiş. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada ise 5, 10, 15 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %92, %83, %80 olarak hafifçe düşük rapor edilmiş. 2000 yılında 7,88 olan SMR'ı 2006 yılında 2,17 olarak hesaplanmıştır. Diğer ülkelerin verilerine bakıldığında ise SLE prognozundaki bu iyileşme görülmemektedir. Eski çalışmalarda Singapur, Filipinler, Hindistan ve Tayland'da 5 yıllık mortalite oranları sırasıyla %65 ve %77 olarak saptanmıştır. Malezya verilerinde ise 5 ve 10 yıllık sağkalımlar biraz daha iyi olarak sırasıyla %82,3 ve %70,5 olarak saptanmıştır. Tunus, Pakistan ve Güney Afrikada 5 yıllık sağkalımlar sırasıyla %86, %80, %57-72 olarak rapor edilmiştir[74].

Özellikle renal tutulumu olan SLE hastalarının sağkalımlarında son 30 yılda önemli artışlar gözlenmektedir. IV siklofosfamid veya azathioprin gibi immunsupresif ilaçların kullanımı bu hastalarda prognozu değiştirmiştir. SLE sağkalımındaki iyileşme renal tutulumun erken tanısı, iyi serolojik monitorizasyon, kortikosteroid ve sitotoksik ajanların akılcı kullanımı, renal replasman tedavilerinin gelişmesi ve ulaşılabilirliği, hipertansiyon, hiperlipidemi, enfeksiyon gibi komplikasyonların iyi kontrolü gibi birkaç faktöre bağlanabilir[75]. SLE'li hastaların sağkalımlarındaki genel düzelmeye rağmen, bu hastaların halen %10-25'i ilk 10 yıl içerisinde kaybedilmektedir. SLE ile ilişkili ciddi organ tutulumları ve enfeksiyonlar erken ölümlerin ana nedenidir[76]. Üçüncü dünya ülkelerinde enfeksiyonlar en sık ölüm nedenidir fakat bu oran değişmektedir[77]. SLE hastaları kapsüllü organizma (pnömokok), salmonella, viral enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, herpes) ve fungal enfeksiyonlara eğilimlidir. Steroid ve diğer immun supresif tedaviler bu hastalarda fırsatçı enfeksiyon riskini artırır[78]. Kardiyovasküler hastalıklar geç SLE ölümlerinin majör nedenidir[79]. İsveç'te yapılan bir çalışmada ölümlerin %76'sının nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Hem morbiditeyi hem de mortaliteyi asıl etkileyen hızlanmış aterosklerozdur. Genç SLE'li kadınlarda miyokard enfarktüsü riski genel popülasyona göre 40-52 kat artmıştır[80].

SLE hastalarının yaşam sürelerini artması hastalığın kendisi ile ilişkili sekeller sebebiyle yeni bir morbiditeyle yüzyüze kalmalarına sebep olmuştur[81]. SLE'de morbidite zaman içinde direkt olarak hastalığın etkisi veya kortikosteroid

tedavisine bağlı komplikasyonlara bağlı olarak gelişir. Prospektif bir çalışmada yüksek doz günlük prednizonla katarakt, avasküler nekroz, inme, diyabet ve hipertansiyonda artış görülmüştür. Kümülatif prednizona bağlı olarak katarakt, osteoporotik kırık ve koroner arter hastalığında artış vardır[82]. SLE'de geç komplikasyonlar kısmen otoimmün inflamatuvar hastalığın kendisine veya önceki ve devam etmekte olan tedavilere bağımlı olsa da ayırımı yapılmalıdır. Hızlanmış ateroskleroza bağlı angina, miyokard enfarktüsü, hipertansiyon ve periferik damar hastalığına ilaveten kognitif disfonksiyon ile kendisini gösteren demans, osteoporoz ve avasküler nekroza bağlı kemik hastalığı, kronik renal yetmezlik, kronik yorgunluk, fibromyalji benzeri semptomlarla yaşam kalitesindeki azalma, geç dönemdeki diğer sorunlar arasında sayılabilir[82].

SLE hastalarında renal tutulum, hipertansiyon, trombositopeni, akciğer tutulumu, erkek cinsiyet, genç yaş, ileri yaşta ortaya çıkan hastalık, düşük sosyoekonomik seviye, siyah ırk, antifosfolipid antikorları varlığı, antifosfolipid sendromu ve yüksek hastalık aktivitesi skoru sağ kalımı kötü etkileyen prognostik göstergeler olarak tanımlanmıştır[3]. İspanyol kökenli olmak, yüksek hastalık aktivitesi, trombotik olay öyküsü ve günde 10mg'dan az glukokortikoid kullanımı ise hastalık başlangıcı ile organ hasarı gelişimi arasındaki süreyi kısaltan faktörler olarak tanımlanmıştır [3].

SLE oldukça değişken klinik tablolarla seyrettiği için hastaların sistematik olarak, dikkatli şekilde değerlendirilmesi gerekir. Takip esnasında ESH, tam kan sayımı,periferik yayma, idrar tetkiki, kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda protein miktarı, CRP, sistem tutulumuna (C3,C4,anti-dsDNA vs...) ve ilaç toksisitesine göre gerekli diğer testler değerlendirilir. ESH aktif hastalık sırasında sıklıkla yükselirken hastalık aktivitesinin monitorizasyonunda faydalı değildir. CRP sıklıkla normal veya artrit ve serozit hastalarında hafif yüksek bulunur. CRP yüksek ise hastalar özellikle enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir[83].

2.1.7.2 Hastalık aktivitesinin ve hasar indeksinin değerlendirilmesi

SLE'de hastalık aktivitesini belirlemede altın standart sayılabilecek bir yöntem yoktur ve klinisyenlerin kullandığı görsel analog skalası klinik pratikte pek faydalı

değildir [84,85]. Klinisyenin fikri sıklıkla altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, tecrübe farklılıkları ve değişik organ ve sistemlerde hastalık aktivitesine yönelik değişiklik gösterebilecek olası deneyim ve düşünceler nedeni ile hastalık aktivitesi ve organ hasarının belirlenmesi için standardize edilmiş yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur [85].

Hastalık aktivitesinin belirlenmesi için geliştirilmiş Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI), the British Is/es Lupus Assesment Group (BILAG) index gibi standardize edilmiş değişik metotlar vardır [86,87]. Birçok araştırmacı SELENA SLEDAI'yi en kolay kullanılabilir indeks olarak değerlendirmektedir. Bu indekste lupusun en sık ve en önemli manifestasyonlarını kapsayan 24 bulgu yer almaktadır (tablo5). SELENA SLEDAI'de maksimum skor 105 dir, fakat 40'ın üzerinde skorlar çok nadir görülür [88,89]. Hesaplanan SELENA SLEDAI skoru 5 ve üzerindeyse hastaların %50 ye yakınında tedaviye başlanması ihtimali vardır [90]. SELENA SLEDAI skorları temel alınarak 5 ayrı hastalık aktivite kategorisi belirlenmiştir. Bunlar; 1. (SELENA SLEDAI =0) ise aktivite yok; 2. (SELENA SLEDAI =1-5) ise hafif aktivite; 3. (SELENA SLEDAI =6-10) ise orta aktivite; 4. (SELENA SLEDAI =11-19) ise yüksek aktivite; 5. (SELENA SLEDAI >20) ise çok yüksek aktivite şeklinde tanımlanmıştır[91]. SELENA SLEDAI skorunda 3'den fazla artış hastalık alevlenmesini, 3'den fazla azalma iyileşmeyi, skorun 0 olması ise remisyonu göstermektedir[92].

SLE tedavisinde son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Hastalık nedeni ile ölümlerde 20-30 yıl öncesine nazaran belirgin azalma olmuştur[93]. Bununla birlikte, hastaların büyük bölümü hayatın ilerleyen dönemlerinde, prematür koroner arter hastalığı ve serebrovasküler olaylar gibi lupusla ilişkili komorbid faktörler ve lupus komplikasyonları nedeni ile kaybedilmektedir[93,79]. Bu komplikasyonlar genellikle hastalık immünsüpresif tedavi ile kontrol altına alındığı sıralarda gelişerek morbiditede artışa neden olmaktadır[93].

Tablo 5. SELENA SLEDAI değerlendirme formu

Puan	SELENA SLEDAI skoru	Tanı	Açıklama
8		Nöbet	Metabolik, enfeksiyon veya ilaç dışı yeni başlamış nöbet
8		Psikoz	Gerçekleri değerlendirme yetisinde bozulma (Halusinasyon, inkoherans, anormal dezorganize davranış, ilaç ve üremiye bağlı olmayacak)
8		Organik beyin sendromu	Ani başlayan oryantasyon, hafıza ve diğer entelektüel fonksiyonlarda bozulmayla birlikte klinik bulgularda fluktuasyon + aşağıdakilerden en az ikisi: algıda bozukluk, anlamsız konuşma, uykusuzluk, gün içi uyku hali, artmış veya azalmış psikomotor aktivite (metabolik, enfeksiyöz veya ilaca bağlı nedenler dışı)
8		Görme bozukluğu	SLE'nin retinal değişiklikleri (Sitoid body, retinal hemoraji, seröz eksuda veya koroid hemoraji veya optik nörit) (Hipertansiyon, enfeksiyon ve ilaç dışı)
8		Kraniyal sinir tutulumu	Kraniyal sinirlerde yeni başlayan duysal veya motor nöropati
8		Lupus baş ağrısı	Non-narkotik analjeziklere yanıtız ciddi persistan baş ağrısı, migren tipi olabilir.
8		SVO	Ateroskleroz dışı yeni başlayan SVO
8		Vaskülit	Ülserasyon, gangren, duyarlı parmak nodülü, periungal enfekt, splinter hemoraji veya biopsi veya anjiyografide vaskülit bulgusu
4		Artrit	>2 eklemdede ağrı ve inflamasyon bulgusu (hassasiyet, şişlik, efuzyon)
4		Miyozit	Kreatin fosfokinaz, aldolaz yüksekliği ile ilişkili proksimal kas güçsüzlüğü/ağrısı veya EMG değişiklikleri veya myoziti gösteren biyopsi bulgusu
4		Üriner silendir	Hem-granuler veya eritrosit silendirleri
4		Proteinüri	>0,5gr/24 saat proteinüri (yeni gelişen veya yeni artan)
4		Hematüri	>5 eritrosit/hpf (taş, enfeksiyon ve diğer nedenler dışı)
4		Piyüri	>5 beyaz küre/hpf (enfeksiyon dışı)
2		Döküntü	Yeni gelişen veya tekrarlayan inflamatuvar tipte döküntü
2		Alopesi	Yeni gelişen veya tekrarlayan anormal yama şeklinde veya diffuz saç dökülmesi
2		Mukozal ülser	Yeni gelişen veya tekrarlayan oral veya nazal ülserasyon
2		Plörezi	Frotmanlı veya efuzyonlu plevritik göğüs ağrısı veya plevral kalınlaşma
2		Perikardit	Perikardiyal ağrı ve aşağıdakilerden en az biri; frotman, efuzyon, EKG veya EKO bulgusu
2		Kompleman düşüklüğü	CH50,C3,C4 düşüklüğü
2		Anti-DNA yüksekliği	
1		Ateş	Enfeksiyon dışı >38°C ateş
1		Trombositopeni	İlaç dışı sebeble <100000/mm ³
1		Lokopeni	İlaç dışı sebeble <3000/mm ³
Total skor			

SLE hastalarında hastalığın klinik sonlanımı ile ilgilenen bir grup araştırmacı American College of Rheumatology (ACR) tarafından da desteklenen, kronik hasarın belirlenmesine yönelik SLICC/ACR (Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri Hasar İndeksi/American College of Rheumatology) isimli bir klinik indeks geliştirmişlerdir[94]. İndeks 12 sistemi kapsayan 41 maddeden oluşmaktadır. Belirtilen manifestasyonlar, sadece lupus tanısından sonra gelişmişse hasar olarak kabul edilmelidir. Hasar olarak kabul edilebilmesi için indekste yer alan manifestasyonların altı aydan uzun süreli olarak varolması ya da hasarı gösteren patolojik skar dokusu ile ilişkili olması gerekmektedir (örn; miyokart enfarktüsü). Maksimum skor 47'dir, fakat hastalarda nadiren 12'nin üzerinde skorlar gözlemlenir. Birçok lupus kohort'unda, hastaların hemen hemen %50'si indekste ki hasarlardan en az bir tanesine sahip olmaktadır[95].

SLICC/ACR hasar indeksinin doğru ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır[95]. Hasarın hastalığın erken dönemlerinde gözlemlenmesi kötü prognoz ve dolaylı olarak artmış mortalite ile ilişkilidir[96,97]. SLICC/ACR indeksi Tablo 1.7'de gösterilmiştir.

Tablo 6. SLE için hasar indeksi (SLICC/ACR) [94]

SİSTEM	SKOR
OKULER	
Katarakt gelişimi (oftalmoskopi ile konfirme edilmiş)	1
Retinal değişiklik veya optik atrofi (oftalmoskop ile konfirme edilmiş)	1
NÖROPSİKİYATRİK	
Kognitif bozukluk (hafıza kaybı, hesap yapamama, konsantrasyon bozukluğu, konuşma ve yazmada zorluk, performans seviyesinde azalma) ya da majör psikoz	1
Tedavi gerektiren altı aydan uzun süreli nöbet	1
Serebrovasküler olay veya cerrahi rezeksiyon (malign olmayan nedenlerle) (birden fazla olay yaşanmışsa 2 puan veriniz)	1 (2)
Kraniyal ya da periferik nöropati (optik nörit hariç)	1
Transvers myelit	1
RENAL	
Hesaplanmış veya ölçülmüş GFR < %50	1
24 saatlik idrarda 3,5 gr/gün'den daha fazla proteinüri veya	1
Son dönem böbrek yetmezliği (diyaliz veya transplantasyon tedavisine bakılmaksızın)	3
PULMONER	
Pulmoner hipertansiyon (sağ ventrikül belirginliği veya sert P2 sesi)	1
Pulmoner fibrozis (fizik muayene ya da radyolojik olarak belirlenen)	1
Büzülmüş akciğer (radyolojik olarak)	1
Plevral fibroz (radyolojik olarak)	1
Pulmoner enfakt (radyolojik olarak) veya rezeksiyon (malign nedenler hariç)	1
KARDİOVASKÜLER	
Angina veya koroner arter by-pass cerrahisi	1
Miyokard enfaktüsü (1'den fazla geçirilmişse 2 puan veriniz)	1 (2)
Kardiyomiopati (ventriküler disfonksiyon)	1
Kapak hastalığı (diyastolik veya sistolik üfürüm > 3/6)	1
Altı ay veya daha fazla süreli perikardit veya perikardiyektomi	1
PERİFERİK VASKÜLER	
Altı ay veya daha uzun süreli klaudikasyon	1
Minör doku kaybı	1
Belirgin doku kaybı (mesela parmak veya ekstremitte kaybı) (1'den fazla ise 2 puan veriniz)	1 (2)
Şişlik, ülserasyon veya venöz stazla birlikte venöz tromboz	1
GASTROİNTESTİNAL	
Herhangi bir nedenle duodenum alt kısım, dalak, karaciğer, safra kesesi enfarktı ya da rezeksiyonu (birden fazla ise 2 puan veriniz)	1 (2)
Mezenterik yetmezlik	1
Kronik peritonit	1
Enzim replasmanı gerektiren pankreatik yetmezlik	1
Üst gastrointestinal cerrahi veya stiriktür	1
KAS İSKELET SİSTEMİ	
Kas zayıflığı ya da atrofi	1
Eroziv ya da deformasyona neden olan artrit (avasküler nekroz hariç)	1
Vertebral çökme ya da kırığa neden olan osteoporoz (avasküler nekroz hariç)	1
Avasküler nekroz (görüntüleme ile) (birden fazla geçirilmişse 2 puan veriniz)	1 (2)
Tendon rüptürü	1
Osteomyelit	1
CİLT	
Skar bırakan kronik alopesi	1
Geniş skar veya pannikülüm (kafa derisi haricinde)	1
Altı aydan uzun süreli cilt ülserasyonu (tromboz dışı nedenlerle)	1
MALİGNİTE (displazi dışı) (1'den fazla ise 2 puan veriniz)	1 (2)
PREMATÜR GONADAL YETMEZLİK (40 yaşından önce görülen sekonder amenore)	1
DIYABETES MELLİTUS (tedaviden bağımsız)	1

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmanın Tasarımı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde 1980-2010 yılları arasında Romatoloji ve Nefroloji bölümleri tarafından takip ve tedavi edilen ve ACR'nin 1982 de yenilenen SLE tanı kriterlerine göre tanı almış 192 SLE hastasının verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmaya dahil edilme kriterleri, 18 yaş ve üzeri olmak, geçmişe yönelik kayıtların analize olanak verecek yeterlilikte olması olarak belirlendi. Araştırmanın dışlama kriterleri 18 yaşın altında olmak, ACR'nin tanı kriterlerinden 4 taneden daha azına sahip olmak ve kayıtların analize olanak verecek yeterlilikte olmaması olarak belirlendi.

Her hasta için önceden hazırlanmış bir form üzerinde, hastaların demografik bilgileri lupus düşündürecek semptomlarının ilk başladığı tarih, tanı aldığı tarih, cinsiyeti, tanı anındaki ACR SLE kriterlerinden [64] hangilerine sahip olduğu, tanı anındaki diğer klinik özellikleri (Raynoud fenomeni, alopesi, livedo retikularis vs...) ve organ tutulumları, takip esnasında yeni gelişen organ ve sistem tutulumları, SELENA SLEDAI ve SLICC/ACR skorları, otoantikör profilleri, aldığı tedaviler, gelişen diğer medikal problemler, komplikasyonlar (hastalığın kendisine bağlı, aldığı tedaviye ikincil, infeksiyon, malignite vs...), ölümler, ölüm nedenleri ve sağkalım süreleri dosya ve hastane bilgisayar sistemi kayıtlarından tek bir klinisyen tarafından aynı sistematik düzenle dolduruldu.

SELENA SLEDAI her vizit için ve SLICC/ACR skorları hastaların dosyalarından retrospektif olarak her yıl için ayrı ayrı hesaplandı. Hesaplanan SELENA SLEDAI skorları toplanarak aritmetik ortalaması alındı. SELENA SLEDAI =0 ise aktivite yok, SELENA SLEDAI =1-5 ise hafif aktivite, SELENA SLEDAI =6-10 ise orta aktivite, SELENA SLEDAI =11-19 ise yüksek aktivite, SELENA SLEDAI >20 ise çok yüksek aktivite olarak değerlendirildi. SLICC/ACR skorlarının ise aritmetik toplamı değerlendirmeye alındı.

Hastaların otoantikör profilleri ve laboratuvar değerleri hastanenin labasistan sisteminden taranarak doğrulandı. ANA, anti dsDNA ve ENA profili ölçümleri

hastanemiz hematoloji ve immunoloji laboratuvarı tarafından immunflorosan yöntemi ile Euroimmun kiti kullanılarak yapıldı. Antikardiyolipin IgG, IgM antikoru, antibeta2glikoprotein IgG, IgM antikoru ölçümleri yine aynı laboratuvarda Elisa yöntemi kullanılarak Alegria kiti ile ölçüldü. Lupus antikoagulanı ölçümleri hastaların dosyalarındaki resmi sonuçlar taranarak kaydedildi. Hastaların dosyalarındaki dış merkezde yapılmış olan diğer ölçümlerde hasta formlarına kaydedildi.

Son 6 ay içinde poliklinik takibine gelmeyen hastalar telefonla aranarak hastaneye çağırıldı. Gelemeyecek durumda olanlardan telefonda klinik bilgileri formlara uygun olarak alınarak kaydedildi.

3.2 İstatistiksel Analiz

Hasta dosyaları ve hastane bilgisayar sistemi kayıtlarından elde edilen bilgilerle doldurulan formlardaki veriler yine aynı kilinisyen tarafından SPSS 15 programına girilerek değerlendirildi. Tanı anındaki ve klinik izlemdaki organ ve sistem tutulumlarının ve tutulan sistemlerin alt gruplarının, laboratuvar paramerelerinin, SELENA SLEDAI ve SLICC/ACR skorlarının, verilen tedavilerin, komplikasyonların tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Klinik ve laboratuvar bulgularının erkek ve kadın hastalardaki oranlarının karşılaştırılması ve istatistiki olarak anlamlılığının değerlendirilmesi için χ^2 veya Fisher exact test kullanıldı. Çalışmada birincil sonlanım noktası ölüm, ikincil sonlanım noktası organ hasarı olarak belirlendi. Değişkenlerin dağılım normallikleri Shapiro Wilks W testi ile değerlendirildi. Organ hasarı (SLICC/ACR) verileri ve SLICC/ACR için belirleyici olup olmadıkları değerlendirilen değişkenler dikotom veriler haline çevrildi: SLICC/ACR skoru 0-1 olanlar ve ≥ 2 olanlar; yaşı 25inci persantilin altında olanlar (<25), 25-50nci persantiller arasında olanlar [25-34], 50-75nci persantiller arasında olanlar [35-44] ve 75nci persantilin üzerinde olanlar (≥ 45). Tek değişkenli analizde değişkenler χ^2 (lüzum halinde Yates düzeltmesiyle) veya Fisher exact test ile karşılaştırıldı. Ayrıca bu karşılaştırmalara ilişkin odd oranları hesaplandı. Örneklem büyüklüğü yeterli olmayacağından ve tip II hata riskinden dolayı, tek değişkenli analizde değerlendirilen verilerden yalnızca $p < 0.25$ olanlar (cinsiyet, renal tutulum, nörolojik tutulum, hematolojik tutulum, anemi, trombositopeni, tromboz varlığı,

akciğer tutulumu, kardiyak tutulum, anti dsDNA, anti-Ro, steroid kullanımı, immünsüpresif kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus, enfeksiyon varlığı) backward stepwise elimination LR (geriye doğru eleme) modeliyle regresyon analizine alındı. ACA her hastada kayıtlı bulunamadığından değerlendirmeye alınmadı. Her basamakta $P>0.1$ olan değişkenlerden en büyük p değerine sahip olanlar model dışında bırakıldı. Modele alınan 16 değişken için, değişken başına en az 10 değerlendirme yeterli kabul edildiğinde, çoklu regresyon analizi için yeterli örneklem büyüklüğünün olduğu düşünüldü. Analiz sonunda elde edilen standart hata değerlerinin <2.0 olması nedeniyle, değişkenler arasında kolinearite olmadığı kabul edildi. Çoklu regresyon analizi sonuçları odd oranı (OR), % 95 güven aralığı (%95 CI), p değeri, B katsayısı ve standart hata olarak bildirildi.

Sağkalım hesaplamaları Kaplan-Meier yöntemiyle, eğrilerin karşılaştırması log-rank testiyle yapıldı. Hesaplamalarda sağkalan hastalar sansürlendi. Tek değişkenli analizde tüm popülasyon ve alt gruplarda henüz ortanca sağkalım süresine ulaşılmadığından, sansürlenmiş hastalar için ortanca takip süresi olan 4 yıllık süre, sağkalım oranlarının karşılaştırılmasında kesme değer olarak alındı. Böylece tek değer değişkenli analiz karşılaştırması log-rank testiyle yapıldı, ancak 4 yıllık toplam sağkalım oranları verildi. Çok sayıdaki hasta ve hastalık özelliğinin toplam sağkalım süresi ile ilişkisi Cox proportional hazards regression model ile belirlendi. Modele tek değişkenli analizde $p<0.05$ bulunan değişkenler (yaş, anemi varlığı, otoimmün hemolitik anemi varlığı, trombositopeni, diabetes mellitus, SLICC skoru) alındı, geriye doğru eleme yöntemiyle değerlendirildi. Sonuçlar risk oranı (hazard ratio-HR), % 95 güven aralığı (%95 CI), p değeri, B katsayısı ve standart hatası olarak bildirildi.

4. BULGULAR

Toplam 192 SLE tanısı almış hasta verileri tarandı. 6 hasta ACR SLE tanı kriterlerini doldurmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Kalan 186 hastanın 5'i, ACR SLE tanı kriterini doldurmamasına rağmen renal biyopsi ile dökümente tanıları olduğu ve SLE tedavisine yanıt alındığı için çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 186 hastanın 171'i kadın (%91,9), 15'i erkek (%8,1) idi. Kadın/erkek oranı 11/1 olarak hesaplandı. Hastaların tanı anındaki medyan yaşı 32,50 (aralık 11-75) idi. Hastaların doğum yerlerine göre dağılımı; %34,9'u İstanbul, %6,5'i Sivas, %4,3'ü Trabzon, %3,2'si Giresun, kalan kısımda diğer şehirlerdendi. Hastaların medyan izlem süresi 73,5 (aralık 1-363) aydı. ACR SLE tanı kriterleri içerisinde yer alan klinik ve laboratuvar bulgulara bakıldığında çalışmaya alınan hastaların 59'unda malar rash (%31,7), 18'inde diskoid rash (%9,7), 116'sında fotosensitivite (%62,4), 55'inde oral ülser (%29,6), 149'unda artrit ve/veya artralji (%80,1), 32'sinde serozit (%17,2), 71'inde renal tutulum (%38,1), 16'sında nörolojik tutulum (%8,6), 133'ünde hematolojik tutulum (%71,5), 114'ünde immunolojik tutulum (%61,3), 183'ünde ANA pozitifliği (%98,4) saptandı. Tablo 7'de çalışmaya alınan 186 hastanın tanı kriterlerinin tanı anında, klinik izlemde ve kümülatif dağılımı verilmiştir.

Tablo 7. SLE tanı kriterleri içerisinde yer alan klinik ve laboratuvar bulguların hastalığın tanı anı, klinik izlem ve kümülatif toplamdaki görülme yüzdeleri

	Tanı anında %	Klinik izlemde %	Kümülatif %
Malar rash	26,3	5,4	31,7
Discoïd rash	8,6	1,1	9,7
Fotosensitivite	54,3	8,1	62,4
Oral ülser	21	8,6	29,6
Artrit, Artralji	74,7	5,4	80,1
Serozit	11,3	5,9	17,2
Renal tutulum	33,3	4,8	38,1
Nörolojik tutulum	7,5	1,1	8,6
Hematolojik tutulum	66,7	4,8	71,5
İmmunolojik tutulum	54,8	6,5	61,3
ANA pozitifliği	96,8	1,6	98,4

Tablo 8. SLE tanı kriterleri içerisinde yer almayan fakat sık rastlanan klinik ve laboratuvar bulguların hastalığın tanı anı, klinik izlem ve kümülatif toplamdaki görülme yüzdeleri

	Tanı anında %	Klinik izlemde %	Kümülatif %
Alopesi	39,8	11,3	51,1
Subakut kutanöz lezyon	7,5	3,8	11,3
Ateş	15,1	6,5	21,6
Reynoud fenomeni	31,2	4,8	36
Livedo retikülaris	12,4	5,4	17,8
Tromboz	11,8	1,6	13,4
Myozit	2,2	1,1	3,3
Abortus öyküsü	19,4	0	19,4
Akciğer tutulumu	7	0	7
Kardiyak tutulum	5,9	0,5	6,4
Lenfadenopati	8,1	0,5	8,6
Kuru ağız	19,9	0	19,9
Kuru göz	22,6	0	22,6

Çalışmaya alınan 186 hastada tanı kriterleri içerisinde yer almayan SLE tutulumlarına ve yardımcı kriterlere bakıldığında 95 hastada (%51,1) alopesi, 21 hastada (%11,3) subakut kutanöz lezyon, 40 hastada (%21,6) ateş, 67 hastada (%36) reynoud fenomeni, 33 hastada (%17,8) livedo retikülaris, 25 hastada (%13,4) tromboz, 6 hastada (%3,3) myozit, 36 hastada (%19,4) abortus öyküsü, 13 hastada (%7,0) akciğer tutulumu, 12 hastada (%6,4) kalp tutulumu, 16 hastada (%8,6) lenfadenopati, 42 hastada (%22,6) kuru göz, 37 hastada (%19,9) kuru ağız mevcuttu. Yukarıdaki tabloda çalışmaya alınan 188 hastada tanı kriterleri içerisinde yer almayan tutulumların ve yardımcı kriterlerin tanı anında, klinik izlemde ve kümülatif dağılımı verilmiştir.

Hastaların tanı aldıkları zamanki tanı kriteri sayısına bakıldığında 29 hasta (%15,6) 4'ün altında kritere, 157 hasta (%84,4) 4 ve üzeri sayıda kritere sahipti. Hastaların klinik izlem süresinceki sahip oldukları toplam tanı kriterlerinin sayısına bakıldığında ise 6 hasta (%3,2) 4'ün altında kritere, 180 hasta (%96,8) 4 ve üzeri sayıda kritere sahipti.

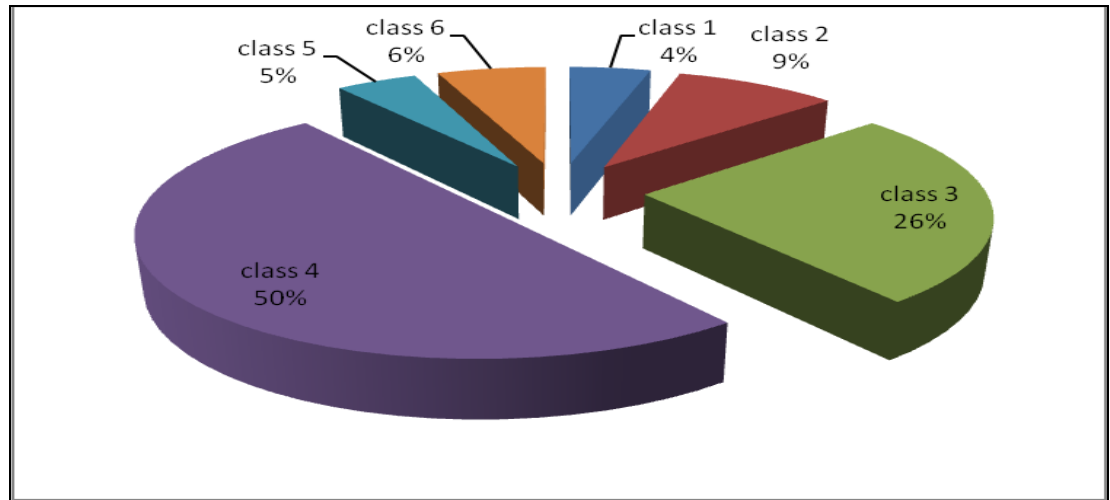
Hastaların 71'inde (%38,1) renal tutulum mevcuttu. Bu hastalar incelendiğinde 61 hastada (%85,9) proteinüri, 38'inde (%53,5) aktif idrar sedimi, 26'sında (%36,6) hematüri, 33'ünde (%46,4) kreatinin yüksekliği, 32'sinde (%45)

C3 düşüklüğü, 31'inde (%43,6) C4 düşüklüğü, 41'inde (%57,7) anti dsDNA pozitifliği mevcuttu. Hastalardan 11'inde (%15,4) izleminin bir bölümünde veya tamamında diyaliz ihtiyacı gelişti. Hiçbir hastaya SDBY nedeniyle transplantasyon yapılmadı.

Tablo 9. Renal tutulumu olan hastaların laboratuvar bulgularının görülme yüzdeleri

Renal tutulumu olan hastalar	%sıklık
Proteinüri	85,9
Aktif İdrar Sedimi	53,5
Hematüri	36,6
Kreatinin Yüksekliği	46,4
C3 Düşüklüğü	45
C4 Düşüklüğü	43,6
Anti ds DNA Pozitifliği	57,7

Renal tutulumu olan 71 hastadan 5'inin biyopsi tanısı yoktu. 66 hastanın 3'ünün sınıf 1, 6'sının sınıf 2, 17'sinin sınıf 3, 33'ünün sınıf 4, 3'ünün sınıf 5, 4'ünün sınıf 6 lupus nefriti tanısı mevcuttu.



Şekil 1. Biyopsi ile SLE nefriti tanısı olan hastaların biyopsi sonuçlarının dağılım yüzdeleri

Hastaların nefrit sınıfına göre diyaliz ihtiyacına bakıldığında class 4 tanısı olan 7 hasta, class3 tanısı olan ise 1 hastanın diyaliz ihtiyacı gelişti.

Hastaların 133'ünde (%71,5) hematolojik tutulum mevcuttu. Bu hastalar incelendiğinde 51 hastada (%38,3) anemi, 17 hastada (%12,7) otoimmün hemolitik anemi, 105 hastada (%78,9) lenfopeni, 55 hastada (%41,3) lokopeni, 62 hastada (%46,6) trombositopeni mevcuttu.

Tablo 10. Hematolojik tutulumu olan hastaların laboratuvar bulguların görülme yüzdeleri

Hematolojik tutulumlu hastalar	Sıklık%
Anemi	38,3
Otoimmün hemolitik anemi	12,7
Lenfopeni	78,9
Lokopeni	41,3
Trombositopeni	46,6

Hastaların 16'sında (%8,6) nörolojik tutulum mevcuttu. Bu hastalar incelendiğinde 2'sinde (%12,5) nöbet, 4'ünde (%25) psikoz mevcuttu. Hastaların 114'ünde (%61,3) immunolojik tutulum mevcuttu. Bu hastalar incelendiğinde 81'inde (%71,0) anti dsDNA pozitifliği, 25'inde (%21,9) anti Sm pozitifliği, 43'ünde (%45,7) antikardiyolipin IgG pozitifliği, 41'inde (%44) antikardiyolipin IgM pozitifliği, 7'sinde (%6,1) anti beta2glikoprotein IgG pozitifliği, 5'inde (%4,3) anti beta2glikoprotein IgM pozitifliği mevcuttu. Tüm hastaların 28'inde (%15) antifosfolipid sendromu mevcuttu.

Tablo 11. İmmunolojik tutulumu olan hastaların laboratuvar bulguların görülme yüzdeleri

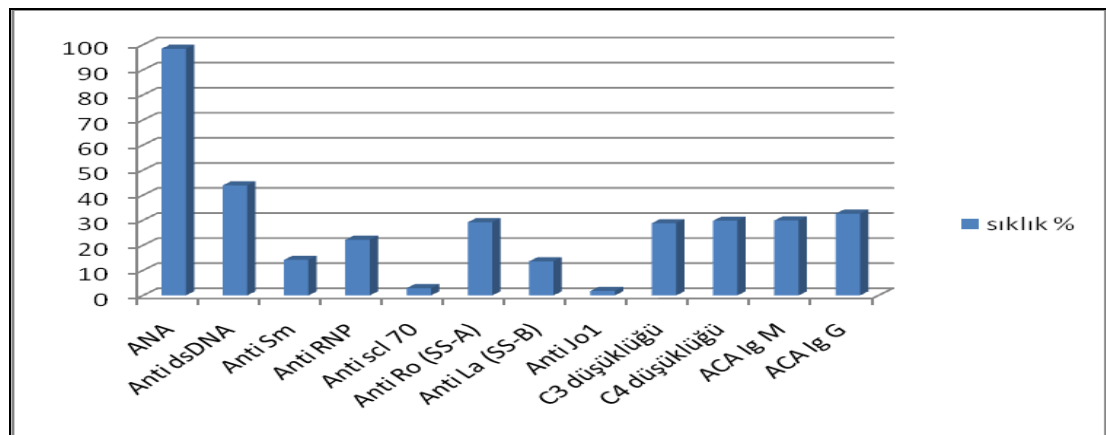
İmmunolojik tutulumu olan hastalar	%sıklık
Anti dsDNA pozitifliği	71
Anti Sm pozitifliği	21,9
ACA IgG pozitifliği	45,7
ACA IgM pozitifliği	44,0
AB2gIp IgG pozitifliği	6,1
AB2gIp IgM pozitifliği	4,3

Hastaların otoantikör profillerine bakıldığında 183 hastada (%98,4) ANA pozitif, 79 hastada (%43,9) anti DNA pozitif, 8 hastada (%66,7) anti histon pozitif,

25 hastada (%14,2) anti Sm pozitif, 38 hastada (%22,2) anti RNP pozitifliği, 5 hastada (%2,9) anti scl70 pozitifliği, 52 hastada (%29,2) anti Ro pozitifliği, 24 hastada (%13,6) anti La pozitifliği, 3 hastada (%1,8) anti Jo1 pozitifliği, 51 hastada (%28,8) C3 düşüklüğü, 53 hastada (%29,8) C4 düşüklüğü, 9 hastada (%42,9) lupus antikoagulanı pozitifliği, 44 hastada (%29,9) antikardiyolipin IgM pozitifliği, 48 hastada (%32,6) antikardiyolipin IgG pozitifliği, 7 hastada (%13,5) anti beta2glikoprotein IgM pozitifliği, 7 hastada (%14,6) anti beta2glikoprotein IgG pozitifliği, 133 hastada sedimantasyon yüksekliği (%73,1) saptandı.

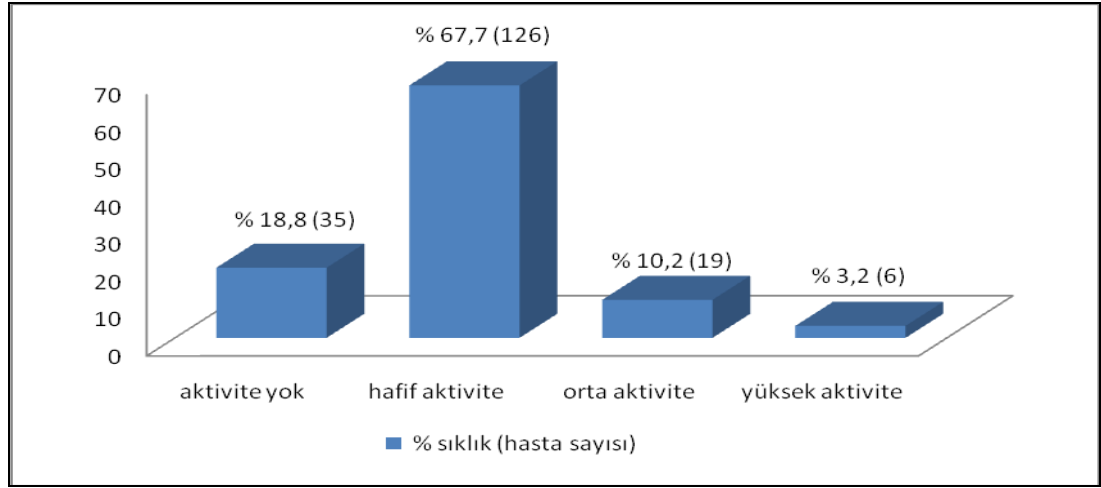
Tablo 12. Hastaların otoantikör profillerinin ve laboratuvar bulguların görülme yüzdeleri

Otoantikör	sıklık %
ANA	98,4
Anti dsDNA	43,9
Anti Sm	14,2
Anti RNP	22,2
Anti scl 70	2,9
Anti Ro (SS-A)	29,2
Anti La (SS-B)	13,6
Anti Jo1	1,8
C3 düşüklüğü	28,8
C4 düşüklüğü	29,8
ACA Ig M	29,9
ACA IgG	32,6



Şekil 2. Hastaların otoantikör profillerinin ve laboratuvar bulguların görülme yüzdeleri

Çalışmaya alınan hastaların medyan SELENA SLEDAI skoru 2,63 (aralık 0-18,5) hesaplandı. Hastaların SELENA SLEDAI=0 ise aktivite yok, SELENA SLEDAI=1-5 ise hafif aktivite, SELENA SLEDAI=6-10 ise orta aktivite, SELENA SLEDAI=11-19 ise yüksek aktivite, SELENA SLEDAI>20 ise çok yüksek aktivite olarak değerlendirildi.

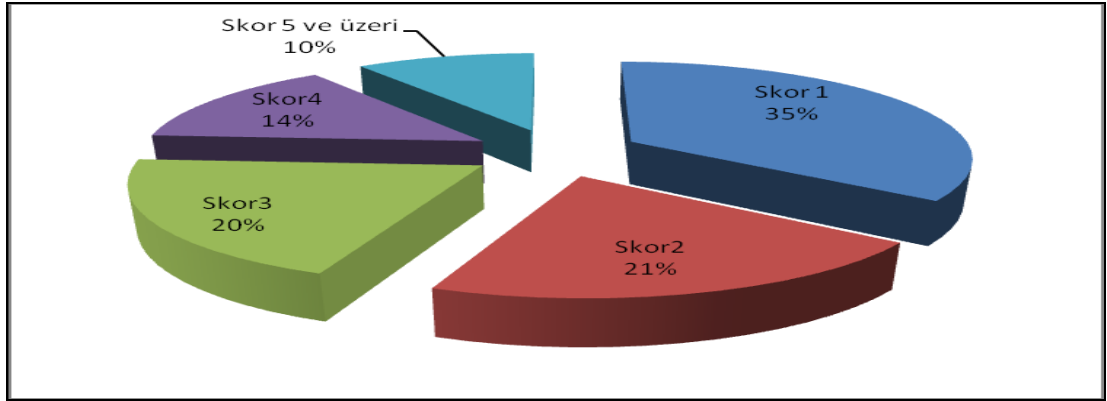


Şekil 3. Hastaların SELENA SLEDAI skorlarına göre aktivitelerinin yüzdesel dağılımı

Hastaların medyan SLICC/ACR skoru 1 (aralık 0-14) olarak hesaplandı. Çalışmaya katılan tüm hastaların %46,2'sinin skoru 0, %18,8'inin skoru 1, %11,3'ünün skoru 2, %10,8'inin skoru 3, %7,5'unun skoru 4, %5,4'ünün skoru ise 5 ve daha fazlaydı. Hastaların %53,8'inde organ hasarı mevcuttu. Bu hastaların SLICC/ACR skorlarına bakıldığında %35'inde skor 1, %21'inde skor 2, %20'sinde skor 3, %14'ünde skor 4, %10'unda skor 5 veya daha fazlaydı.

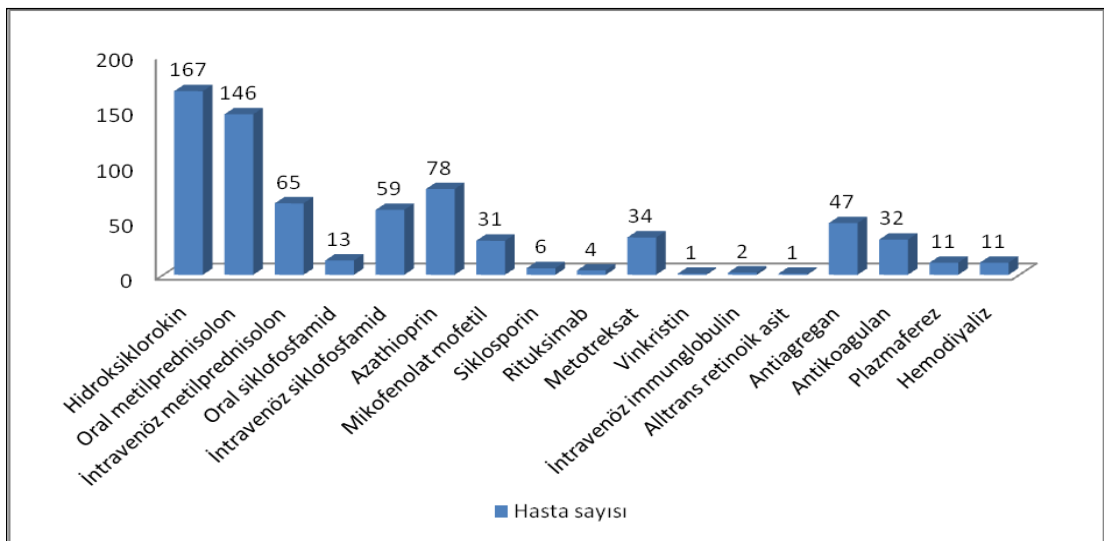
Tablo 13. Hastaların SLICC/ACR hasar skorlarına göre yüzdesel dağılımı

Organ hasarı olan hastalarda SLICC/ACR	sıklık%
Skor 1	35
Skor2	21
Skor3	20
Skor4	14
Skor 5 ve üzeri	10



Şekil 4. Hastaların SLICC/ACR hasar skorlarına göre yüzdesel dağılımı

Hastalara organ ve sistem tutulumları için verilen tedavilerin dağılımına bakıldığında 167 hasta (%89,8) hidrosiklorokin, 146 hasta (%78,5) oral metilprednisolon, 65 hasta (%34,9) intravenöz metilprednisolon, 13 hasta (%7,0) oral siklofosfamid, 59 hasta (%31,7) intravenöz siklofosfamid, 78 hasta (%41,9) azatioprin, 31 hasta (%16,7) mikofenolat mofetil, 6 hasta (%3,2) siklosporin, 4 hasta (%2,2) rituksimab, 34 hasta (%18,2) metotreksat, 1 hasta (%0,5) vinkristin, 2 hasta (%1,1) intravenöz immunglobulin, 1 hasta (%0,5) alltrans retinoik asit, 11 hasta (%5,9) plazmaferez, 11 hasta (%5,9) hemodiyaliz, 47 hasta (%25,3) antiagregan, 32 hasta (%17,2) antikoagulan tedavi aldığı gözlemlendi.

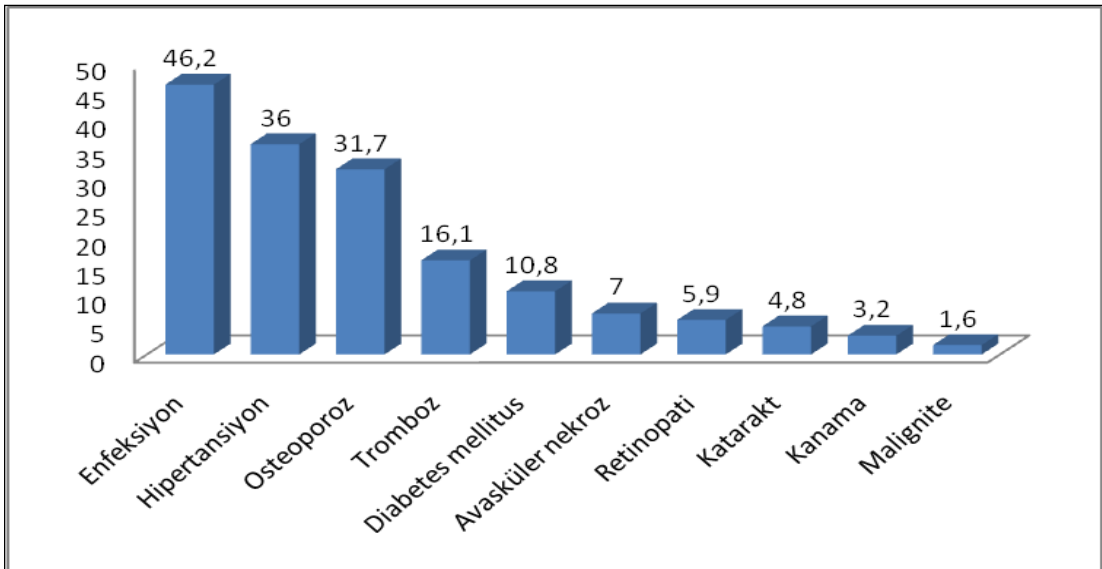


Şekil 5. Hastalara SLE tanısı ile verilen tedavilerin yüzdesel dağılımı

Takip süresince hastalığın kendisine veya tedaviye bağlı hastalarda gelişen komplikasyonlara bakıldığında; 86 hastada (%46,2) enfeksiyon, 67 hastada (% 36) hipertansiyon, 59 hastada (%31,7) osteoporoz, 30 hastada (%16,1) tromboz, 20 hastada (%10,8) diabetes mellitus, 13 hastada (%7) avasküler nekroz, 11 hastada (%5,9) retinopati, 9 hastada (%4,8) katarakt, 6 hastada (%3,2) kanama, 3 hastada (%1,6) malignite saptandı.

Tablo 14. Takip süresince hastalarda görülen komplikasyonların yüzdesel dağılımı

Komplikasyonlar	% Sıklık	Hasta sayısı
Enfeksiyon	46,2	86
Hipertansiyon	36	67
Osteoporoz	31,7	59
Tromboz	16,1	30
Diabetes mellitus	10,8	20
Avasküler nekroz	7	13
Retinopati	5,9	11
Katarakt	4,8	9
Kanama	3,2	6
Malignite	1,6	3

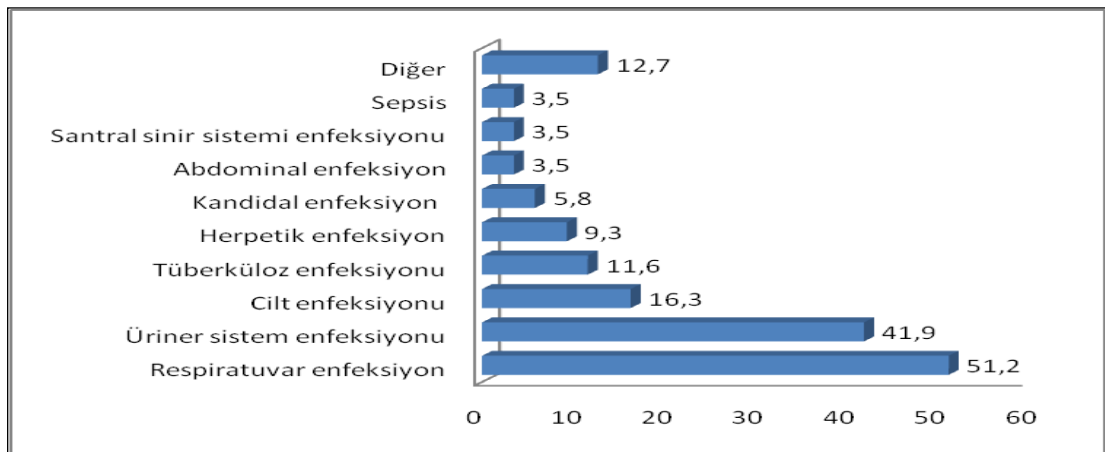


Şekil 6. Takip süresince hastalarda görülen komplikasyonların yüzdesel dağılımı

Tablo 15. Enfeksiyonu olan hastaların lokalizasyona ve etkene göre yüzdesel dağılımı

Enfeksiyonu olan hastalar	sıklık%	hasta sayısı
Respiratuvar enfeksiyon	51,2	44
Üriner sistem enfeksiyonu	41,9	36
Cilt enfeksiyonu	16,3	14
Tüberküloz enfeksiyonu	11,6	10
Herpetik enfeksiyon	9,3	8
Kandidal enfeksiyon	5,8	5
Abdominal enfeksiyon	3,5	3
Santral sinir sistemi enfeksiyonu	3,5	3
Sepsis	3,5	3
Diğer	12,7	11

Hastaların izlem süresince 86 hastada (%46,2) bir veya daha fazla sayıda enfeksiyon geçirdiği tesbit edildi. Bu hastalardan 52 tanesi (%60,5) bir enfeksiyon, 21 (%24,4) tanesi iki farklı enfeksiyon, 10 tanesi (%11,6) üç farklı enfeksiyon, 3 tanesinde (%3,5) dört farklı enfeksiyon geçirmiş olduğu belirlendi. Hasta izlemi sırasında 44 (%51,2) hastada respiratuvar enfeksiyon, 36 hastada (%41,9)üriner sistem enfeksiyonu, 14 hastada (%16,3) cilt enfeksiyonu, 10 hastada (%11,6) tüberküloz enfeksiyonu, 8 hastada (%9,3) herpes enfeksiyonu, 5 hastada (%5,8) kandida enfeksiyonu, 3'er hastada (%3,5) abdominal enfeksiyon, santral sinir sistemi enfeksiyonu ve sepsis, 2'şer hastada (%2,3) katater enfeksiyonu ve osteomyelit, 1'er hastada da (%1,2) infektif endokardit, otitis media,septik artrit,akut sinüzit, ilaca bağlı mukozit, nötropenik ateş,diş absesi saptandı.

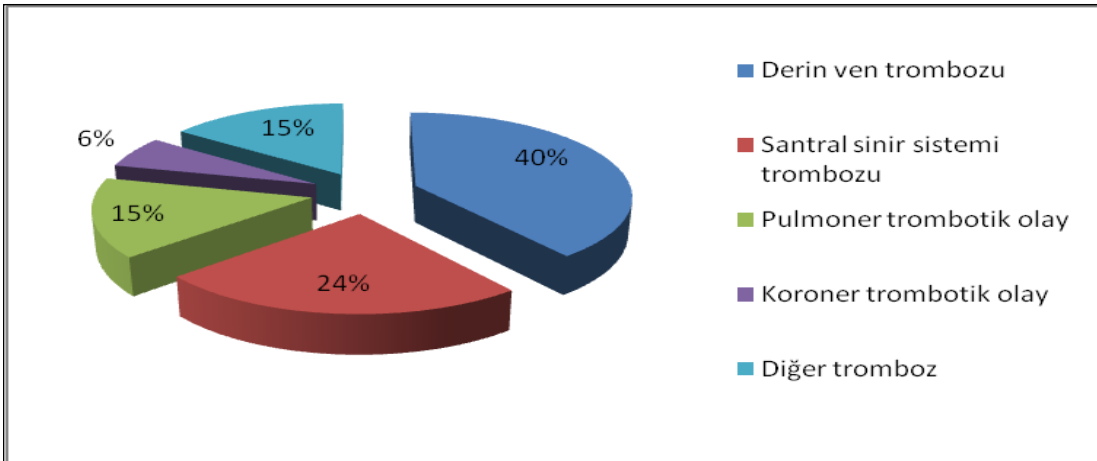


Şekil 7. Enfeksiyonu olan hastaların tutululan sistem ve etkene göre yüzdesel dağılımı

30 hastada (%16,1) tromboz saptandı. Bu hastalara bakıldığında, 13 hastada (%43,7) derin ven trombozu, 8 hastada (%26,7) santral sinir sistemi trombozu, 5 hastada (%16,7) pulmoner tromboemboli, 2 hastada (%6,7) koroner tromboembolik olay, 5 hastada da (%16,7) diğer trombotik komplikasyonlar (1 hastada dalak enfaktı, 1 hastada retinal arter trombozu, 3 hastada üst ekstremitte arter veya veninde tromboz) geliştiği saptandı.

Tablo 16. Tromboz tanısı olan hastaların lokalizasyona göre yüzdesel dağılımı

Tromboz	%Sıklık	Hasta sayısı
Derin ven trombozu	43,37	13
Santral sinir sistemi trombozu	26,7	8
Pulmoner trombotik olay	16,7	5
Koroner trombotik olay	6,7	2
Diğer tromboz	16,7	5



Şekil 8. Tromboz tanısı olan hastaların lokalizasyona göre yüzdesel dağılımı

Takip edilen 6 hastada (%3,2) kanama saptandı. Bu 6 hastanın 3'ünde kutanöz kanama, 1 hastada kranial ve kutanöz kanama, 1 hastada intraalveolar hemoraji, 1 hastada gastrointestinal kanama tespit edildi. 3 hastada (%1,6) malignite mevcuttu. Hastalardan 2 sinde lenfoma, 1'inde ise metastatik akciğer malignitesi ve lenfoma mevcuttu.

Hastaların izlemi sırasında 9 hasta (%4,8) öldü. Sebeplerine bakıldığında 1 hasta sepsis ve akut böbrek yetersizliği nedeniyle, 1 hasta hematolojik tutulum

sonrası intrakraniyal kanama nedeniyle, 2 hasta lupus nefritine bağlı kronik böbrek yetmezliği nedeniyle, 1 hasta sepsis nedeniyle, 1 hasta nrolupus nedeniyle, 1 hasta septik Çok sonrası MI nedeniyle, 1 hasta pulmoner emboli, 1 hasta ise lenfoma nedeniyle kaybedilmiŐ.

Tablo 17. SLE tanısı aldıktan sonra ölen hastaların ölüm sebepleri

Enfeksiyon	Sepsis ve aby(1)
	Sepsis (1)
Sistem tutulumu	Nrolupus(1)
	Hematolojik tutulum(1)
	Pulmoner emboli(1)
	Myokard enfaktüsü(1)
	Lupus nefriti ve Kby(2)
Malignite	Lenfoma (1)

Çalışmaya alınan hastalar cinsiyetlerine göre ayrılarak incelendiğinde elde edilen tanı yaşı, izlem süresi, SELENA SLEDAI ve SLICC/ACR skorları, klinik ve laboratuvar bulguları aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir. Erkek hasta sayısı (15) az olduğundan klinik ve laboratuvar parametrelerinin tümünün erkek ve kadınlar arasındaki farklılığı istatistiksel olarak değerlendirilemedi. Değerlendirilen parametreler içerisinde renal tutulum (erkek %80 - kadın %34,5 p=0,001), nörolojik tutulum (erkek %26,7 - kadın %7 p=0,028), diabetes mellitus (erkek %33,3 - kadın %8,8 p=0,01), immunsupresif tedavi alımı (erkek %80 - kadın %45 p=0,02) erkek hastalarda kadınlara oranla istatistiki olarak anlamlı Şekilde fazla tespit edildi.

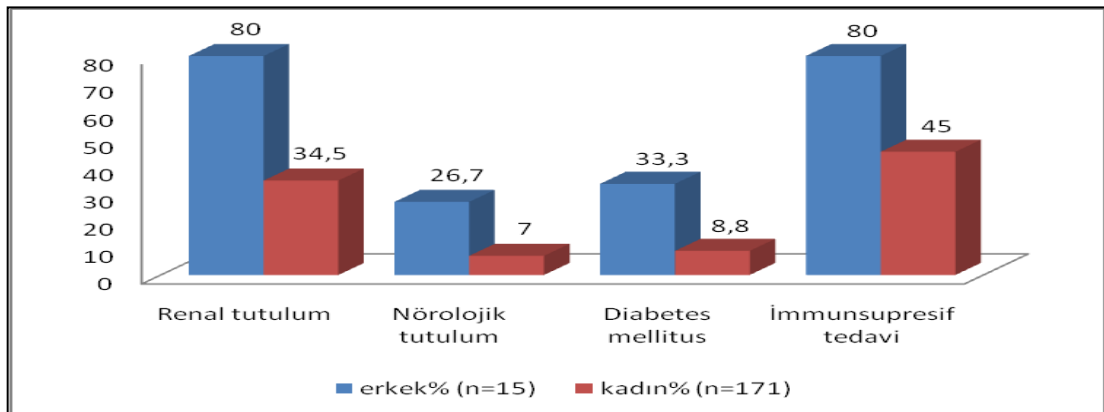
Tablo 18. SLE tanılı erkek ve kadınhastalardaki medyan tanı yaşı, izlem süresi, SLENA SLEDAI ve SLICC/ACR skorları

	Hasta sayısı	Tanı yaşı (medyan)	İzlem süresi (medyan)	SELENA SLEDAI (medyan)	SLICC/ACR (medyan)	lm sayısı
Erkek	15	27 (15-46)	87 ay (3-232)	4 (1,3-12)	2 (0-9)	1
Kadın	171	33,0 (11-75)	73 ay (1-364)	2,5 (0-18,5)	1 (0-14)	8

Tablo 19. SLE tanılı erkek ve kadın hastalardaki klinik ve labotatuvar bulguların görülme yüzdeleri

	erkek%	kadın%	P
Malar rash	26,7	32,2	NS
Discoid rash	13,3	9,4	NS
Fotosensitivite	53,3	63,2	NS
Oral ülser	20	30,4	NS
Artrit, Artralji	60	81,9	NS
Serozit	33,3	15,8	NS
Renal tutulum	80	34,5	0,001*
Nörolojik tutulum	26,7	7	0,028*
Hematolojik tutulum	73,3	71,3	NS
İmmunolojik tutulum	60	61,4	NS
Alopesi	33,3	52,6	NS
Subakut kutanöz lezyon	6,7	11,7	NS
Ateş	33,3	20,5	NS
Reynoud fenomeni	13,3	38	NS
Livedo retikülaris	13,4	18,1	NS
Tromboz	26,7	17,5	NS
Myozit	13,3	2,3	0,07
Akciğer tutulumu	13,3	6,4	NS
Kardiyak tutulum	0	7	NS
Lenfadenopati	20	7,6	NS
SELENA SLEDAI >4	33,3	29,2	NS
SLICC/ACR>2	53,3	33,3	NS
Trombositopeni	40	33,3	NS
Lökopeni	13,3	31,6	NS
OIHA	13,3	8,8	NS
Lenfopeni	53,3	58,5	NS
Anemi	33,3	30,4	NS
Enfeksiyon	53,3	45,6	NS
Hipertansiyon	53,3	34,5	NS
Diabetes mellitus	33,3	8,8	0,01*
İmmunsupresif tedavi	80	45	0,02*
Exitus	6,7	4,7	NS

* istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 9. SLE tanılı erkek ve kadın hastalardaki klinik bulguların görülme yüzdeleri

Tablo 20. SLE tanılı erkek ve kadın hastalardaki laboratuvar bulguların görülme yüzdeleri

	erkek% (n=15)	kadm% (n=171)	p
Anti DNA	46,7	43,6	1
Anti Sm	20	13,7	0,45
Anti Ro	20	30,1	0,55
Anti La	7,1	14,2	0,69
Anti RNP	7,1	23,6	0,19
C3 düşüklüğü	53,8	26,8	0,05
C4 düşüklüğü	42,9	28,7	0,36
Antifosfolipid antikor	20	34,5	0,25

Bu çalışmada sonlanım noktalarından birisi olan organ hasarının göstergesi SLICC/ACR indeksi 0-1 olanlar ve 2 veya üzeri olanlar olarak ikiye ayrılarak hesaplandı. SLE hastalarındaki çeşitli klinik ve laboratuvar özelliklerinin organ hasarı üzerindeki etkisi değerlendirildi. Tek değişkenli analiz sonucunda renal tutulum ($p=1 \times 10^{-8}$), nörolojik tutulum ($p=0,00001$), akciğer tutulumu ($p=0,002$), kardiyak tutulum ($p=0,03$), anemi ($p=0,03$), trombositopeni ($p=0,05$), tromboz ($0,0001$), enfeksiyon ($p=0,002$), hipertansiyon ($p=0,0002$), diabetes mellitus ($p=0,00002$), yüksek doz steroid kullanımı (intravenöz metil prednisolon) ($p=1 \times 10^{-8}$), immusupresif ilaç kullanımı (siklofosamid, azathioprin, mikofenolat mofetil, siklosporin) ($p=1 \times 10^{-9}$) yüksek SLICC/ACR skoru için belirleyici olarak bulundu. Tanı yaşı ve cinsiyet ile organ hasarı üzerinde anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Tablo 21. SLICC/ACR skoru üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli analiz sonuçları

SLICC/ACR skoru üzerine etkili belirleyici faktörler (Tek değişkenli analiz)					
Değişkenler	Hasta sayısı	SLICC: 0-1	SLICC ≥ 2	p	OR (%95 CI)
		Sayı (%)	Sayı (%)		
Tanı yaşı	186				
<25	48	31 (64.6)	17 (35.4)	0.4	1.50 (0.65-3.46)
25-34	56	41 (73.2)	15 (24.8)		1
35-44	43	25 (58.1)	18 (41.9)		1.97 (0.84-4.59)
≥ 45	39	24 (61.5)	15 (48.5)		1.71 (0.71-4.10)
Cinsiyet	186				
Erkek	15	7 (46.7)	8 (53.3)	0.2	2.29 (0.79-6.62)
Kadın	171	114 (66.7)	57 (33.3)		1

SLICC/ACR skoru üzerine etkili belirleyici faktörler (Tek değişkenli analiz)					
Değişkenler	Hasta sayısı	SLICC: 0-1	SLICC ≥2	p	OR (%95 CI)
		Sayı (%)	Sayı (%)		
Renal tutulum	186				
Var	71	28 (39.4)	43 (60.6)	1 x 10⁻⁸*	6.49 (3.34-12.63)
Yok	115	93 (80.9)	22 (19.1)		1
Nörolojik tutulum	186				
Var	16	2 (12.5)	14 (87.5)	0.0001*	16.33 (3.58-74.49)
Yok	170	119 (70.0)	51 (30.0)		1
Akciğer tutulumu	186				
Var	13	3 (23.1)	10 (76.9)	0.002*	7.15 (1.89-27.02)
Yok	173	118 (68.2)	55 (31.8)		1
Kardiyak tutulum	186				
Var	12	4 (33.3)	8 (66.7)	0.03*	4.11 (1.19-14.20)
Yok	174	117 (67.2)	57 (32.8)		1
Hematolojik tutulum	186				
Var	133	82 (61.7)	51 (38.3)	0.2	1.73 (0.86-3.50)
Yok	53	39 (73.6)	14 (26.4)		1
Anemi	186				
Var	57	30 (52.6)	27 (47.4)	0.03*	2.16 (1.13-4.10)
Yok	129	91 (70.5)	38 (29.5)		1
OİHA	186				
Var	17	9 (52.9)	8 (47.1)	0.4	1.75 (0.64-4.77)
Yok	169	112 (66.3)	57 (33.7)		1
Lökopeni	186				
Var	56	36 (64.3)	20 (35.7)	1	1.05 (0.55-2.02)
Yok	130	85 (65.4)	45 (34.6)		1
Lenfopeni	186				
Var	108	68 (63.0)	40 (37.0)	0.5	1.25 (0.67-2.31)
Yok	78	53 (67.9)	25 (32.1)		1
Trombositopeni	186				
Var	63	35 (55.6)	28 (44.4)	0.05*	1.86 (0.99-3.49)
Yok	123	86 (69.9)	37 (30.1)		1
Tromboz	186				
Var	34	12 (35.3)	22 (64.7)	0.0001*	4.65 (2.12-10.21)
Yok	152	109 (71.7)	43 (28.3)		1
Enfeksiyon	186				
Var	86	46 (53.5)	40 (46.9)	0.002*	2.61 (1.40-2.85)
Yok	100	75 (75.0)	25 (25.0)		1
Hipertansiyon	186				
Var	67	32 (47.8)	35 (52.2)	0.0002*	3.24 (1.72-6.11)
Yok	119	89 (74.8)	30 (25.2)		1
Diabetes mellitus	186				
Var	20	4 (20.0)	16 (80.0)	0.00002*	9.55 (3.04-30.02)
Yok	166	117 (70.5)	49 (29.5)		1

*istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 22. SLICC/ACR skoru üzerine etkili faktörlerin tek değişkenli analiz sonuçları devamı

SLICC/ACR skoru üzerine etkili belirleyici faktörler (Tek değişkenli analiz)					
Değişkenler	Hasta sayısı	SLICC: 0-1	SLICC >2	p	OR (%95 CI)
		Savı (%)	Savı (%)		
Anti dsDNA	180				
Pozitif	79	48 (60.8)	31 (39.2)	0.2	1.46 (0.79-2.71)
Negatif	101	70 (69.3)	31 (30.7)		1.00
Anti sm	176				
Pozitif	25	18 (72.0)	7 (28.0)	0.6	0.70 (0.27-1.78)
Negatif	151	97 (64.2)	54 (35.8)		1.00
Anti Ro	178				
Pozitif	52	39 (75.0)	13 (25.0)	0.1	0.54 (0.26-1.12)
Negatif	126	78 (61.9)	48 (38.1)		1.00
Anti La	176				
Pozitif	24	17 (70.8)	7 (29.2)	0.7	0.75 (0.29-1.91)
Negatif	152	98 (64.5)	54 (35.5)		1.00
Anti RNP	171				
Pozitif	38	25 (65.8)	13 (34.2)	1.0	1.02 (0.48-2.18)
Negatif	133	88 (66.2)	45 (33.2)		1.00
Antifosfolipid antikorlar	186				
Pozitif	62	37 (59.7)	25 (40.3)	0.3	1.42 (0.75-2.67)
Negatif	124	87 (67.7)	40 (32.3)		1.00
C3	177				
Düşük	51	32 (62.7)	19 (37.3)	0.8	1.15 (0.58-2.25)
Yüksek	126	83 (65.9)	43 (34.1)		1.00
C4	178				
Düşük	53	33 (62.3)	20 (37.7)	0.7	1.20 (0.61-2.34)
Yüksek	125	83 (66.4)	42 (33.6)		1.00
Steroid kullanımı	186				
Yüksek doz steroid	64	25 (39.1)	39 (60.9)	1 x 10^{-8*}	57.72 (7.44-447.83)
Oral steroid	84	59 (70.2)	25 (29.8)		15.68 (2.04-120.65)
Kullanmıyor	38	37 (97.4)	1 (2.6)		1.00
İmmünsüpresif	186				
Kullanmış	89	38 (42.7)	51 (57.3)	1 x 10^{-9*}	7.96 (3.93-16.10)
Kullanmamış	97	83 (85.6)	14 (14.4)		1.00

* istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 23. SLICC/ACR skoru üzerine etkili faktörlerin çok değişkenli analiz sonuçları

SLICC/ACR skorunun belirleyici faktörlerinin çoklu lojistik regresyon analizi						
Açıklayıcı değişken	Katsayı	Standart hata	OR	%95 CI		p
				Alt sınır	Üst sınır	
Sabit	-4.443	1.185				
Nörolojik tutulum	2.495	0.865	12.12	2.23	66.04	0.004*
Akciğer tutulumu	2.672	0.971	14.48	2.16	97.14	0.006*
Tromboz	1.495	0.544	4.46	1.53	12.96	0.006*
Hipertansiyon	1.064	0.472	2.90	1.15	7.31	0.02*
DM	2.045	0.688	7.73	2.01	29.78	0.003*
Steroid kullanımı						
Yüksek doz steroid	3.281	1.216	26.61	2.45	288.60	0.007*
Oral steroid	2.099	1.189	8.16	0.79	83.95	0.08

* istatistiksel olarak anlamlı

Çok değişkenli analizlerin sonucunda ise nörolojik tutulum (p=0,004), akciğer tutulumu (p=0,006), tromboz (p=0,006), hipertansiyon (p=0,02), diabetes mellitus (p=0,003), yüksek doz steroid kullanımı (p=0,007) yüksek SLICC/ACR skoru için bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Hastalarımızın medyan izlem süresi 6,1 yıl olduğundan 4 yıllık sağkalım oranı hesaplandı. Tüm kohortun 4 yıllık sağ kalım oranı %96,3 olarak belirlendi. Sağ kalım üzerine etkili faktörlere bakıldığında tek değişkenli analizler sonucunda yaş (p=0,003), anemi (p=0,02), OİHA (p=0,003), trombositopeni (p=0,01), diabetes mellitus (p=0,0003), SLICC/ACR skoru (p=0,04) sağ kalım için belirleyici olarak değerlendirildi.

Tablo 24. Sağkalım üzerine etkili faktörler (tek değişkenli analiz)

4 yıllık toplam sağkalım oranları			
Değişken	Hasta sayısı	4-yıllık toplam sağkalım (%)	P (log-rank test)
Tüm popülasyon	186	96.3	
Yaş			
<25	48	96.8	0.03*
25-34	56	97.1	
35-44	43	93.9	
>45	38	97.0	
Cinsiyet			
Erkek	15	100	0.8
Kadın	171	96.0	
Renal tutulum			
Var	71	96.7	0.4
Yok	115	96.0	
Nörolojik tutulum			
Var	16	81.8	0.1
Yok	170	97.8	
Akciğer tutulumu			
Var	13	100	0.3
Yok	173	96.0	
Kardiyak tutulum			
Var	12	90.0	0.5
Yok	174	96.7	
Hematolojik tutulum			
Var	133	94.6	0.6
Yok	53	95.0	
Anemi			
Var	57	90.9	0.02*
Yok	129	98.8	
OİHA			
Var	17	76.9	0.003*
Yok	169	98.1	
Lenfopeni			
Var	108	95.9	0.4
Yok	78	96.8	
Lökopeni			
Var	56	90.5	0.3
Yok	130	98.8	

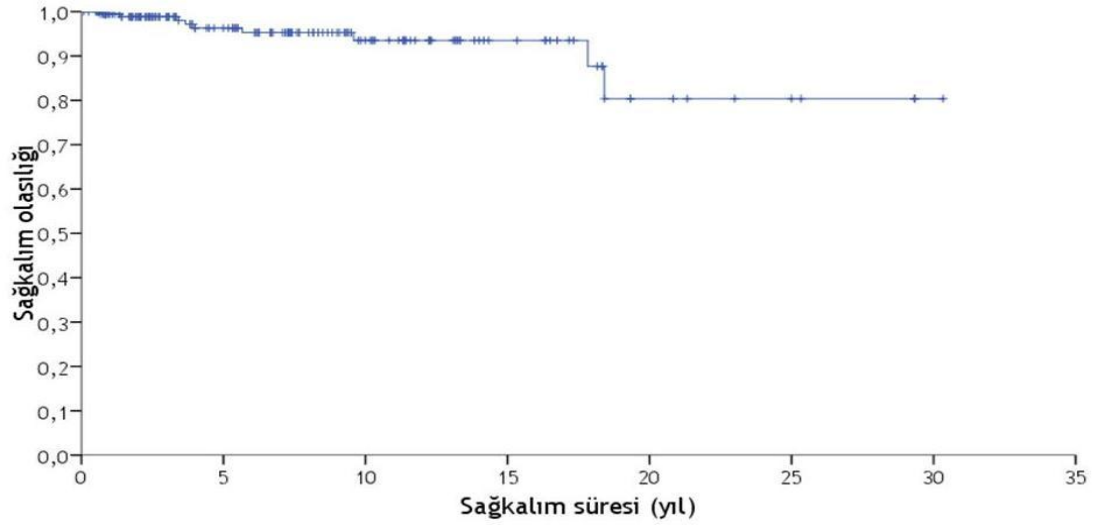
Trombositopeni			
Var	63	91.3	0.01 *
Yok	120	98.7	
Tromboz			
Var	34	90.5	0.3
Yok	152	97.5	
Enfeksivon			
Var	86	94.0	0.2
Yok	100	98.3	
Hipertansiyon			
Var	67	96.9	0.4
Yok	119	95.7	
DM			
Var	20	87.1	0.0003 *
Yok	166	97.4	
Steroid kullanımı			
Yüksek doz steroid	64	94.2	0.3
Oral steroid	84	98.6	
Kullanmıyor	38	94.7	
İmmünsüpresif			
Kullanmış	89	94.7	0.09
Kullanmamış	87	98.0	
Anti dsDNA			
Pozitif	79	96.5	0.7
Negatif	101	96.1	
Anti sm			
Pozitif	25	100	0.3
Negatif	151	95.4	
Anti Ro			
Pozitif	52	97.7	0.9
Negatif	126	95.7	
Anti La			
Pozitif	24	95.2	0.3
Negatif	152	96.2	
Anti RNP			
Pozitif	38	100	0.2
Negatif	133	94.9	
Antifosfolipid antikorlar			
Pozitif	62	97.7	0.7
Negatif	124	95.6	
SLICC/ACR skoru			
0-1	121	97.7	0.04 *
>2	65	94.0	
C3			
Düşük	51	92.2	0.2
Yüksek	126	97.9	
C4			
Düşük	53	89.5	0.2
Yüksek	125	99.2	

*istatistiksel olarak anlamlı

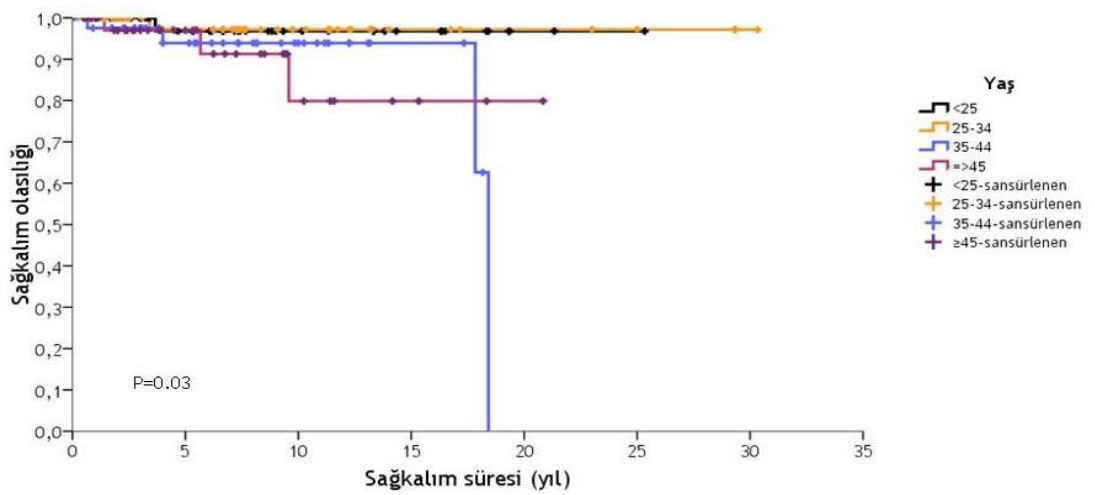
Çok değişkenli analiz ile bakıldığında 35 yaş üstü olmak ($p=0,04$), diabetes mellitus ($p=0,001$), OIHA ($p=0,0003$) sağkalım üzerine etkisi olan bağımsız değişkenler olarak belirlendi.

Tablo 25. Sağkalım üzerine etkili bağımsız risk faktörleri (çok değişkenli analiz)

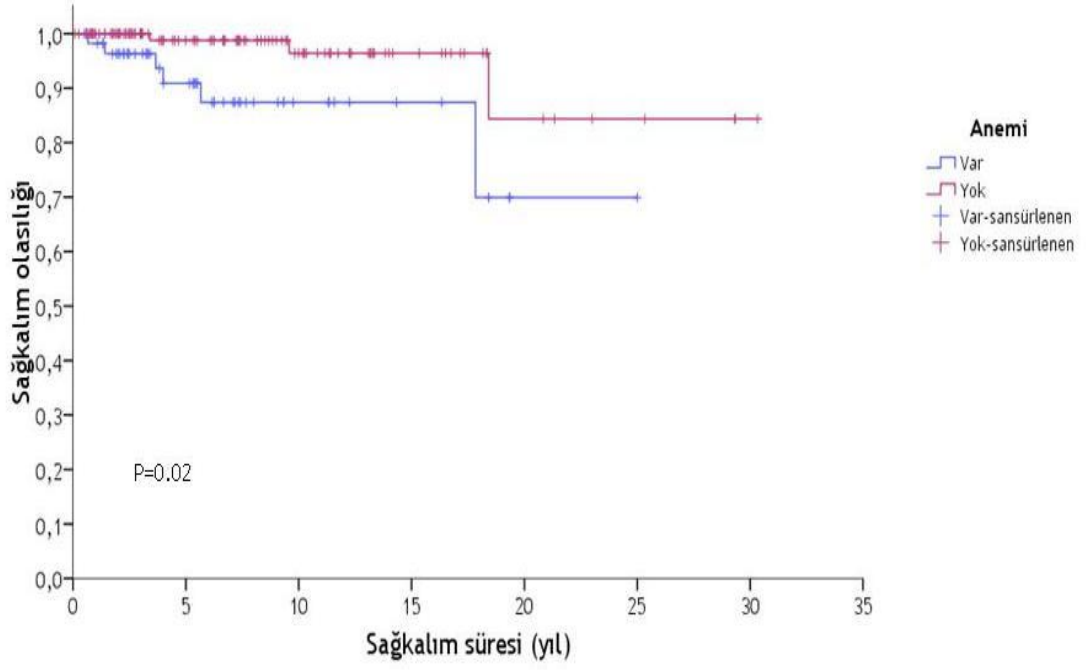
Sağkalım süresi ile belirleyici faktörler arasındaki ilişkiler						
Açıklayıcı değişken	Katsayı	Standart hata	HR	% 95 CI		p
				Alt sınır	Üst sınır	
Yaş 35-44	2.750	1.303	15.64	1.22	200.83	0.04*
Yaş ≥45	2.943	1.397	18.98	1.23	293.60	0.04*
DM	2.672	0.809	14.46	2.96	70.56	0.001*
OİHA	3.473	0.959	32.24	4.93	211.09	0.0003*



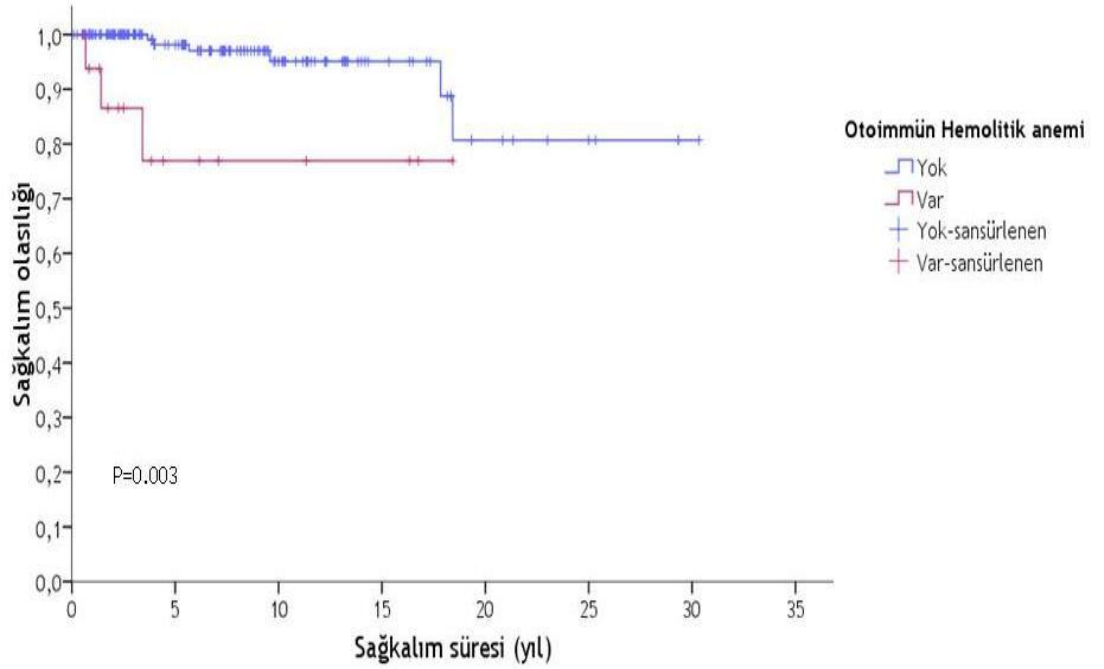
Şekil 10. SLE tanılı 186 hastanın kümülatif sağkalım olasılıkları



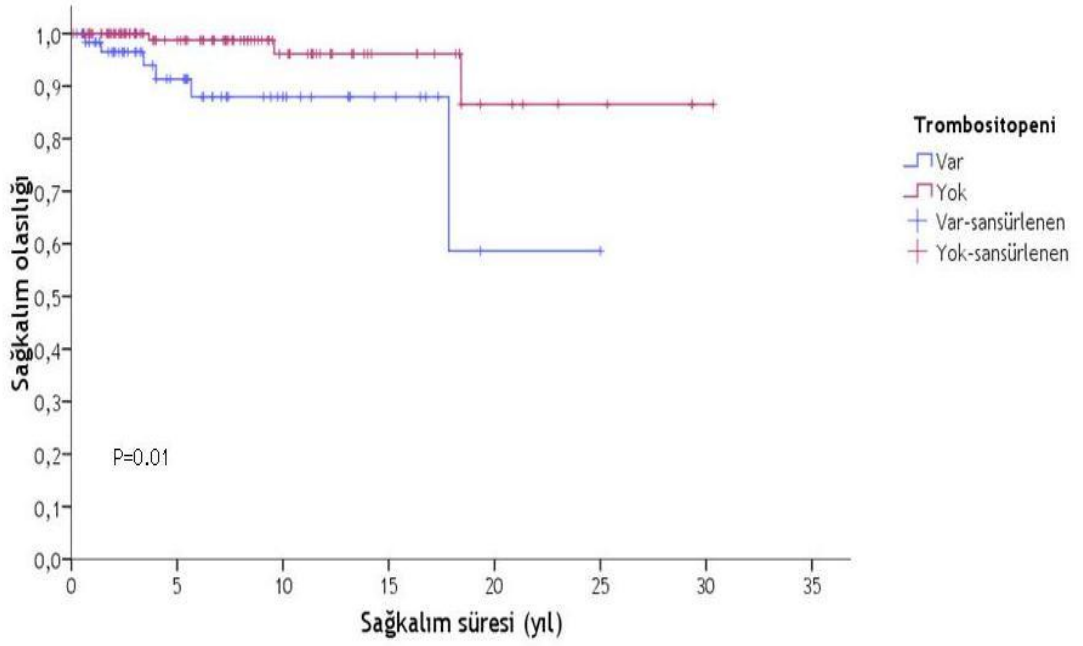
Şekil 11. SLE tanılı 186 hastada yaşa göre sağkalım olasılıkları



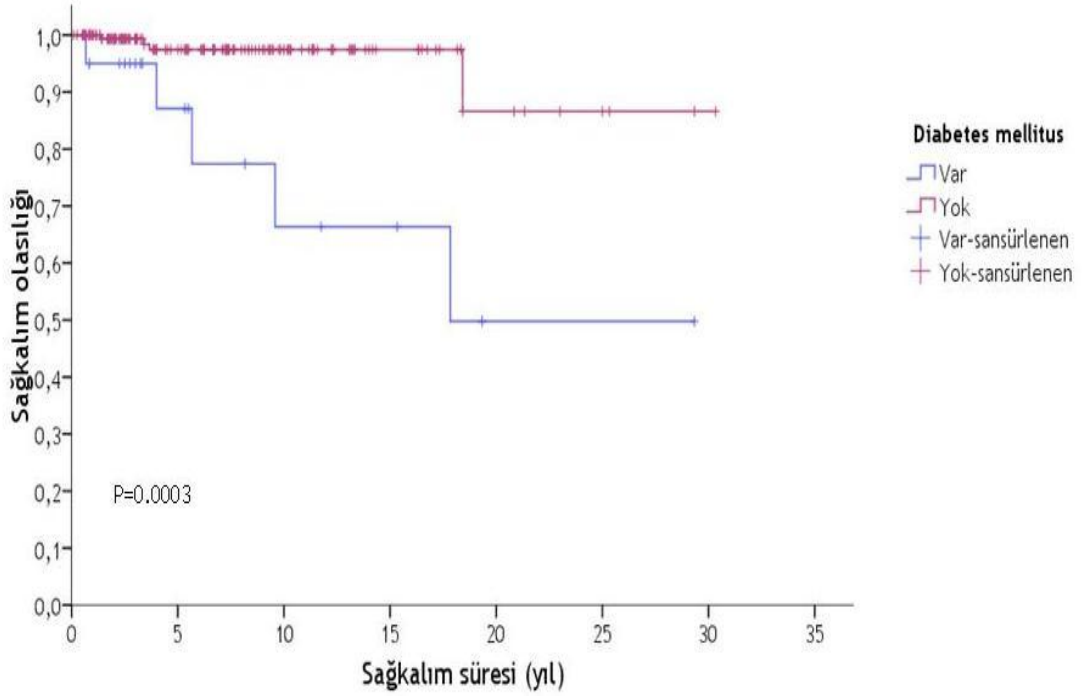
Şekil 12. SLE tanılı 186 hastada anemi varlığı ve yokluğuna göre sağkalım olasılıkları



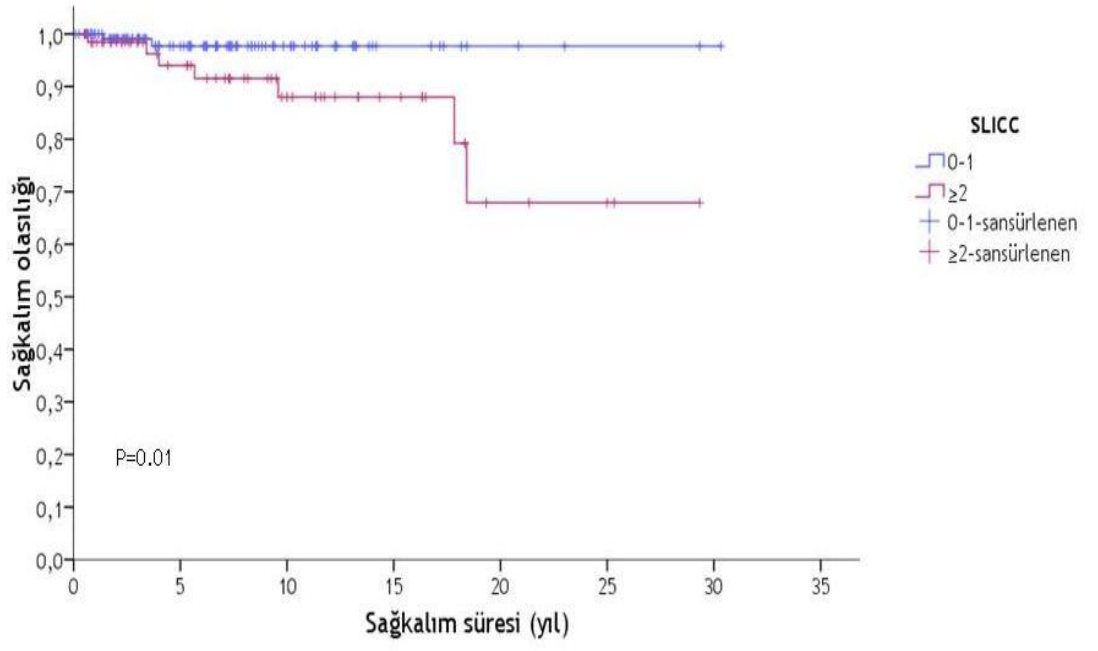
Şekil 13. SLE tanılı 186 hastada OIHA varlığı ve yokluğuna göre sağkalım olasılıkları



Şekil 14. SLE tanılı 186 hastada trombositopeni varlığı ve yokluğuna göre sağkalım olasılıkları



Şekil 15. SLE tanılı 186 hastada diabetes mellitus varlığı ve yokluğuna göre sağkalım olasılıkları



Şekil 16. SLE tanılı 186 hastada SLICC/ACR skoruna göre sağkalım olasılıkları

5. TARTIŞMA

Sistemik lupus eritematozus (SLE), çok farklı klinik başlangıcı olan değişken seyir ve prognoza sahip etyolojisi bilinmeyen multisistemik kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Etyopatogenezi karmaşık ve net olmamakla beraber genetik, immunolojik, hormonal ve çevresel faktörler rol oynar[1]. Klinik ve laboratuvar özellikleri ülkeler ve ırklar arasında değişkenlik gösterir[7]. Örneğin Hopkinsin SLE kohortunda alopesi ve diskoid lupus Afrika kökenli Amerikalılarda beyaz ırka göre daha sık görülürken, malar rash ve fotosensitivite beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Benzer olarak anti kardiyolipin antikorları ve lupus antikoagulanı beyaz ırkta Afrika kökenli Amerikalılara göre daha sık rastlanmaktadır. Anti RNP ve anti Sm pozitifliği ise Afrika kökenli Amerikalılarda daha siktir[5]. Bu çalışma Türk SLE'li hasta popülasyonunun klinik ve laboratuvar özelliklerini, hasar ve mortalite üzerine etkili faktörlerini ve sağkalımını araştıran retrospektif bir çalışmadır. Avrupa, Asya ve Amerika'da yapılan çeşitli çalışmalarda sonuçlar benzer olmakla beraber her ırkın kendine has klinik ve laboratuvar özellikleri bulunmaktadır[7]. Çeşitli çalışmalardaki klinik ve laboratuvar özellikler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Çalışmalar karşılaştırıldığında Türk hasta popülasyonu Asyalı olan Çin ve Hindistan hasta popülasyonuna klinik ve laboratuvar olarak benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak nörolojik tutulumu daha az rastlanmaktadır. Bunun sebebi hastaların dosyalarındaki verilerin eksikliği veya hastaların psikotik şikayetlerinin aldığı steroid tedavisine bağlanmasına bağlı olabilir. Renal tutulum diğer popülasyon çalışmalarına göre nispeten daha az sıklıkta tespit edildi. Sebebi lupus'un daha erken tanınması veya etnik farklılığa bağlı olarak relatif düşüklük olabilir.

Cinsiyetin hastalık tablosuna etkisi bakıldığında; Hopkins Lupus kohort çalışmasına göre erkeklerde hemolitik anemi, tromboz, nöbet, pulmoner fibrozis, hepatomegali, lupus antikoagulanı pozitifliği, pozitif Coomb's testi ve hipokomplementemi kadınlara göre daha fazladır. Lupus nefriti açısından ise fark saptanmamıştır. Fakat erkeklerde hipertansiyon ve renal yetmezlik kadınlara göre daha fazladır.

Tablo 26. Farklı etnik gruptaki SLE hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin kümülatif insidansı [71,98,99,100,101,102,103,104,105,106]

	Cenvera		Mok Hong Kong		Wang		Malaysia		Malavya		Pons-Estia Latin America		Alarcon USA		Tıkiy		AKArfa]		Houman		Rabbani		Mamara		Font	
	Europe	Asyapali	Çinli	Çinli	Hindu	Malayali	Hindu	Hindu	Aurupali	Mekiz	Afrikali	Ispanyol	Aurupali	Afrikali	South Africa	Saudi Arabia	Tunisia	Pakistanli	Turkey	Spain						
Etnik Köken	1000	442	412	92	35	1366	507	537	152	78	260	217	111	624	100	198	186	600								
Haata sayesi	90.8	90.7	92.5	92.5	91.7	90.7	89	89.5	96.2	91.7	85.2	92.8	90.7	92	87.9	91.9	89									
% Kadın	9.9:1	12.5:1	12.5:1	12.5:1	11.0:1	9.75	8.1	8.5	25.3:1	6.2:1	11.0:1	12.9:1	9.8:1	11.5	7.25	11:1	8:1									
Kadim:erkek oranı	31±13	32.3(0)	25.9(0)	24.2(0)	23.9	24.5	31.1	25.9*	26.9*	m.d.	m.d.	m.d.	5.3 ± 11.4	m.d.	31	Medyan 32.5	32.7±0.5									
Tamir bağlanğı (0) yaşı	10 yıllık izem	8.5 ± 6.1	n.a.			<19den >30 yaşa	Medyan 2.85 yıl	Medyan 2.58 yıl	2.27 yıl	1.1	1.8	1.3	9.3	m.d.	2.83 yıl	Medyan 6 yıl (0-30)	73.9±3.6ay									
Haastalık süresi (ortalama)	31.1	54.5	64.8	57.3	21.1*	58.5	63.3	59	63.2	64.1	67.3	44.7*	55.0	47.9	30	31.7	54									
Malar rash	7.8	9.3	4.5	9.3	9.1	7	11.2	10.4	19.7*	6.4	11.9	32.7*	28.8	17.6	15	9.7	6									
Diskoid rash	22.9	30.1	45.1	35.4	12.1*	48	59.8	51.8*	59.2	59.0	72.3*	45.1	33.3	30.8	6	62.4	41									
Photosensitivite	12.5	17.2	33.1	37.5	45.4	57	40.6	43.2	40.1	57.7	57.3	45.6	21.6	39.1	29.6	30	30									
Oral ülsür	48.1	77.1	49.8	52.1	57.6	85	93.5*	92.5*	94.1*	91.0	86.9	88.5	62.2	80.4	38	80.1	83									
Anti- Serozit	16.0	19.5	19.5	22.9	18.2	57	43.6*	58.3	55.3	59.0	22.7*	54.4	28.2	47.9	45	38.1	34									
Renal tutulum	27.9	56.6	75.8	66.7	69.7	57	25.4	27.7	21.7	11.5	9.2	15.7	8.7	27.6	25	26	8.6									
Nörolojik tutulum	19.4	22.5	20.8	36.4	51	26.4	7.9	8.6	6.6				13.5		6	15	1.0									
Nöbet	8.4	11.3	11.4	24.2	11	7.9	3	5.2	3.9				43.0		12	28	33.9									
Paikoz	13.4	28.1	31.2	23	35.4	9	19.1	18.2	23				14.0		6	9.1	8									
Tromboz	4.8	24.2	13.1	17.7	24.2	4	1.3	11.5	9.9				36.9		19	21.6	42									
Hemolitik anemi	16.6					77	60.2	52.9	59.2				60		6	17.8	5									
Atag	16.3					2.5	9.5	11.5	5.9*				11.7		11	13.4	7									
Raynaud fenomenli	7.0						5.3	6.3	3.9							3.3	7									
Livedo retikülans	9.2																									
Tromboz	4.3																									
Miyozit																										
APS																										
ANA	96	92.7	92.7	93.9	97	99.4	95.9*	99.3	97.4	96.5	97.2	98.2	99.7	100	84	88.4	99									
Anti-dsDNA	78	71	69.9	57.3	72.2*	68	67.2	74.6	69.5	66.7	80.1	59.9	74	43.9	74	43.9	90									
Anti-Ro/SSA	25	54				34	50.2	46.5	47.5	60.5	53.1	28.2	23	26.5	26.5	13.6	8									
Anti-La/SSB	19	14				14	26.1	31.4	35	28.4	26.5	22.2	14	45	22.2	14										
Anti-RNP	13	25				26	49.3	54.2	52.2	65.5	38.1	45	50	61.2	50	14.2	13									
Anti-Sm	10	15				29	47.1	48.8	50	44.2	41.5	66	44.4 (44.4±1.1)	49.7(33.5)	31.5(20.5)	15.9										
aCL (IgG/IgM)	(24/13)	29				34.5	55.0(41.4)	48.7(42.6)	41.4(27.5)	44.4 (44.4±1.1)	49.7(33.5)	66	42.9(9/21)	15												
LA	15					11	38.1	24.7	8.3																	

* Aynı çalışmada en az bir etnik grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut

Artmış veya azalmış

Ayrıca erkeklerde morbiditenin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Glokom, tromboz, miyokard enfarktüsü erkeklerde daha sıktır, bu da erkek hastalarda lupus antikoagulan pozitifliğinin daha sık olmasına bağlanmaktadır. Kadınlarda ise Sjogren's sendromu ve alopesi daha sık bulunmuştur[5]. Farklı olarak bizim hastalarımızda renal tutulum, nörolojik tutulum, diabetes mellitus, immunsupresif tedavi alımı erkek hastalarda kadınlara oranla istatistiki olarak anlamlı şekilde fazla tespit edildi. Fakat erkek hasta sayımız yetersiz olduğundan bu sonuçların geniş gruplarda bakılması daha doğru olacaktır.

SLE hastalarında hastalığın klinik sonlanımı ile ilgilenen bir grup araştırmacı American College of Rheumatology (ACR) tarafından da desteklenen, kronik hasarın belirlenmesine yönelik SLICC/ACR (Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri Hasar İndeksi/American College of Rheumatology) isimli bir klinik indeks geliştirmişlerdir[94]. İndeks 12 sistemi kapsayan 41 maddeden oluşmaktadır. Belirtilen manifestasyonlar, sadece lupus tanısından sonra gelişmişse hasar olarak kabul edilmelidir. Hasar olarak kabul edilebilmesi için indekste yer alan manifestasyonların altı aydan uzun süreli olarak varolması ya da hasarı gösteren patolojik skar dokusu ile ilişkili olması gerekmektedir[95]. Hasarın hastalığın erken dönemlerinde gözlemlenmesi kötü prognoz ve dolaylı olarak artmış mortalite ile ilişkilidir[96,97]. Bu çalışmada sonlanım noktalarından biri olan organ hasarının göstergesi olan SLICC/ACR indeksi 0-1 olanlar ve 2 veya üzeri olanlar olarak ikiye ayrılarak hesaplandı. SLE hastalarındaki çeşitli klinik ve laboratuvar özelliklerinin organ hasarı üzerindeki etkisi değerlendirildi. Tek değişkenli analizlerde renal tutulum, nörolojik tutulum, akciğer parankimal tutulumu, kardiyak tutulum, anemi, trombositopeni, tromboz, enfeksiyon, hipertansiyon, diabetes mellitus, yüksek doz steroid kullanımı ve immunsupresif ilaç kullanımı organ hasarı üzerine belirleyici olarak bulundu. Bu çalışmaya benzer olarak Mok ve arkadaşlarının güney Çin'de yaptığı çalışmada da nörolojik tutulum, renal tutulum, yüksek doz steroid kullanımı ve immunsupresif ilaç kullanımı organ hasarı için belirleyici olarak bulunmuştur[98]. Daha önceki yapılan çalışmalar Kafkas dışı ırk'a sahip olmak, uzun hastalık süresi, yüksek hastalık aktivitesi, düşük eğitim seviyesi organ hasarı ile ilişkili bulunmuştur[107]. Rivest ve arkadaşlarının çalışmasında sosyoekonomik durum organ hasarı ile ilişkili bulunmamış[108]. Hopkins'in kohortunda evli hastalarda

hasar indeksinin daha düşük olduğu görülmüştür[5]. Bir çalışmada da geç tanı yaşı kardiyovasküler, iskelet kas sistemi, gastrointestinal, oküler ve pulmoner hasar ile ilişkili saptanmıştır[108]. Prasad ve arkadaşlarının çalışmasında çok değişkenli analizde anti DNA ve anti Sm antikolar organ hasarı için prediktör değilken, cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, kortikosteroid kullanımı organ hastarı içi prediktör bulunmuş[109]. Zonana ve arkadaşlarının çalışmasında uzun süreli steroid tedavisi organ hasarı ile ilişkili bulunmuş[110]. Türk hastalarda daha önceden benzer bir çalışma olmadığından Türk ırkından olmanın diğer ırklara göre organ hasarı üzerine etkisi bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda hastaların tanı anındaki medyan yaşı 32,5 (aralık 11-75) idi. Yaşı 25nci persantilin altında olanlar (<25), 25-50nci persantiller arasında olanlar (25-34), 50-75nci persantiller arasında olanlar (35-44) ve 75nci persantilin üzerinde olanlar (≥ 45) olarak ayrılarak tek ve çok değişkenli analizlerle değerlendirildi. Fakat tanı yaşının hasar üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı. Yine benzer şekilde otoantikoların ve kompleman düzeyinin organ hasarı ile ilişkisi saptanmadı. Daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi yüksek doz steroid tedavisi hasar ile ilişkili olarak bulundu.

SLE hastalarımızın 4 yıllık sağkalım oranı %96,3 olarak hesaplandı. Yayınlanan Kafkas ve Asyalı serilerle karşılaştırıldığında bizim lupus kohortumuzun sağkalımı daha uzundur[111]. Beyaz Amerikalılar ve Avrupalılar ile sağkalım olasılığımız benzerken, Afrika kökenli Amerikalılar ve İspanyollara oranla daha iyi sağkalım yüzdelerine sahibiz[111]. Lupusun mortalitesi farklı coğrafik alanlarda ve etnik gruplarda farklılık göstermektedir. Farklı çalışmalar arasında sağkalım karşılaştırması yapmak hasta seçimindeki ve tedavi protokollerindeki farklılıklar sebebiyle kolay değildir. Yayınlanmış lupus çalışmalarının çoğu retrospektif olduğundan, selection bias ve tıbbi kayıt yetersizliği en büyük sorunlardır. Ayrıca sevk edilme paterninin sonucu olarak farklı serilerde yer alan ciddi organ tutulumlu hastaların oranı da sağkalım oranlarını etkiliyor olabilir. Bu nedenlerle prospektif çalışmalar gereklidir[105]. Yine de birçok hastalıkta olduğu gibi sosyoekonomik düzey etnik kökenden bağımsız olarak lupus progresyonunda önemli bir risk faktörüdür[98]. Lupuslu hastalarda normal popülasyona göre dört kat artmış mortalite riski bulunmaktadır[7]. Birçok çalışma lupuslu hastalarda ölüm sebeplerini araştırmıştır. Ölüm hastalığın hem erken hem geç döneminde olabilmekte ve

bimodal patern izlemektedir[112]. Erken mortalitenin sebebi genellikle aktif lupus ve enfeksiyon komplikasyonları iken, aktif lupusla ilişkisiz vasküler olaylar ve end-organ hasarı geç mortaliteden sorumludur[71]. Bizim hasta kohortumuzda en sık ölüm sebepleri diğer serilerle de uyumlu olarak, enfeksiyon ve ciddi organ tutulumlu aktif lupustur.

Tablo 27. 1975'ten bu yana çeşitli ülkelerde yapılmış farklı etnik kökenli SLE hastaların sağkalım verileri [111]

Yazar (Referans no), Ülke (Şehir), Çalışmanın yılları	N Toplam	N Ölüm	Yıllara göre sağkalım			
			5	10	15	20
Amerika						
Pistiner , A.B.D. (CA), 1980 - 1989	195	—	97	93	—	—
Kasitanon , A.B.D. (MD), 1987 - 2004	1378	118	95	91	85	78
Afrika kökenli Amerikalılar	543	69	—	—	—	71
Beyazlar	767	47	—	—	—	84
Uramoto , A.B.D. (MN), 1980 - 1992	48	—	95	72	—	—
Naleway , A.B.D. (WI), 1991 - 2001	44	8	88	76	—	—
Alarcon , A.B.D. (AL, TX), 1994 - 2006						
Afrika kökenli Amerikalılar	221	32	90	—	—	—
İspanyollar	117	17	87	—	—	—
Beyazlar	176	13	94	—	—	—
Campbell , A.B.D. (NC, SC), 1995 - 2001	265	32	90	—	—	—
Peschken , Kanada (Manitoba), 1980 - 1996						
First Nations	49	—	95	82	75	—
Beyazlar	177	—	98	95	92	—
Nossent , Curacao, 1980 - 1990	68	25	60	46	—	—
Pons-Estel , Latin Amerika, 1997 - 2003	1214	34	95	—	—	—
Avrupa						
Gudmundsson , İzlanda, 1975 - 1988	76	17	84	78	—	—
Stahl-Hallengren , İsveç, 1981 - 1996	81	17	93	83	—	—
Alamanos , Yunanistan, 1981 - 2001	185	21	96	87	—	—
Manger , Almanya, 1985 - 1999	338	35	97	90	—	—
Andrea , İtalya, 1960-2006	207	17	96	93	76	—
Asya						
Wang , Tayvan (çocuk hastalar), 1980 - 1990	52	32	60	44	—	—
1991 - 2001	101	18	85	78	—	—
Mok , Hong Kong, 1992 - 1999	182	9	93	—	—	—
Kasitanon , Tayland, 1986 - 2000	349	52	84	75	—	—
Murali , Hindistan, 1981 - 1993	98	23	77	60	—	—
Rabbani , Pakistan, 1992 - 2005	198	47	80	77	75	75
Marmara, Turkey, 1980 - 2010	186	9	4 yıllık %96,3			
Okyanusya						
Anstey , Australia, 1984 - 1991	22	9	60	—	—	—
Kısaltmalar: A.B.D. =Amerika Birleşik Devletleri AL = Alabama, MN = Minesota, NC = Kuzey Karolina, PA = Pensilvanya, SC = Güney Karolina, TX = Teksas, WI =Viskonsin.						

Lupusun prognozuyla ilişkili olarak birçok lupus-bağımlı ve lupus-bağımsız faktör tanımlanmıştır[113]. Major organ tutulumları, özellikle santral sinir sistemi ve renal tutulum, uzun zamandır kötü prognoz belirteçleri olarak bilinmektedir[114]. Lupustan ölen hastaların çoğunda santral sinir sistemi hastalığı bulunmaktadır[112]. Esters ve Christianın çalışmasında organik beyin sendromu kötü prognostik faktör olarak tanımlanmıştır[114]. Ward ve ark. Çalışmasında nöbetler daha da kötü prognoz belirteci olarak anılmıştır[76]. Birçok çalışmada lupus nefriti, özellikle diffüz proliferatif glomerulonefrit, kötü prognoz sebebidir[76,115,116]. Yüksek kreatinin, düşük kreatin klirensi ve WHO sınıflamasında ileri evrede lupus nefriti azalmış sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada santral sinir sistemi ve renal tutulumun sağkalım üzerine direk etkisini gösteremedik. Buna karşılık nörolojik ve renal tutulumun SLICC/ACR hasar skoru için belirleyici olduğunu gösterdik ve yüksek SLICC/ACR skoru mortalite ile ilişkili olarak saptadık. Hematolojik tutulumlardan özellikle trombositopeni lupusta kötü prognoz faktörlerinden biri olarak bilinmektedir[115,116]. Bizim çalışmamızda da OIHA ve trombositopeni sağkalım üzerine etkili olarak tespit edildi. İlginç olarak diabetes mellitus'u hem organ hasarı hem de mortalite için belirleyici olarak bulduk. Daha önceki serilerde bu konuyla ilgili bir bilgi mevcut olmamakla beraber, hastalarda diabetes mellitus'un genelde yüksek doz steroid tedavisine sekonder olarak gelişmesi ve yüksek doz steroid tedavisi alan hastalarında genelde ağır SLE'li hastalar olmasından kaynaklanabilir olduğu yönünde spekülasyon yapabiliriz. Ayrıca diabetes mellitus SLICC/ACR kriterleri içerisinde de bulunmaktadır[94].

Tedavi lupuslu hastalarda sağkalımı etkileyen esas faktördür. Son yıllarda hastalık aktivitesini kontrol amacıyla steroidlerin ve siklofosamid veya azatioprin gibi sitotoksik ilaçların akılcı kullanımı lupuslu hastalarda iyileşmiş sağkalımın iyi tanımlanmış sebeplerindendir. Bunun yanında çok yüksek dozlarda steroid kullanımı gibi ağır immunsupresyon durumlarında enfeksiyon riski arttığından kısa dönem sağkalım olumsuz etkilenebilir[105]. Bizim çalışmamız yüksek doz steroid ile tedavinin tekdeğişkenli ve çokdeğişkenli modellerde mortalite üzerine direk etkisi gösterilemese de organ hasarı üzerine belirleyici olduğu bulunmuştur. Yüksek doz steroid tedavisinin fırsatçı enfeksiyonlar, avasküler kemik nekrozu, katarakt, glokom, osteoporoz ve komplikasyonları, sekonder diabetes mellitus gibi yan etkileri

morbiditeye ciddi anlamda katkıda bulunmuştur. Yüksek mortaliteye sebep olan ağır immunsupresyon ve kemik iliği supresyonu ve fırsatçı enfeksiyonlar arasındaki güçlü ilişki nedeniyle, lupuslu hastalarda gereksiz ağır immunsupresyondan kaçınmak gerekmektedir.

Irk hastalık progresyonunda önemli bir faktör olarak görülse de sosyoekonomik düzeyden bağımsız etkisini ayırmak güçtür. Hawaii de yaşayan beyaz-dışı çoğu Asyalı hastalarda beyazlara göre daha şiddetli SLE ve mortalite oranları bulunmuştur[117]. Bu durum Asya kökenli Amerikalıların daha düşük sosyoekonomik düzeyiyle ilişkili olabilir. Siyahi hastalarda da beyazlara göre daha şiddetli organ tutulumları ve kötü sağkalım oranları görülmektedir[2,68]. Ancak geniş kohorta sahip çokmerkezli bir çalışmada sağkalımdaki ırk farklılıklarının sebebinin beyazlarla siyahlar arasındaki tıbbi sigorta durum farklılığı olabileceği gösterilmiştir[118]. Bunun yanında Ward ve ark. 'da ırk yerine sosyoekonomik düzeyin sağkalım için güçlü bir belirteç olduğunu göstermiştir[119].

SLE başlangıç yaşı da sağkalım için önemli bir belirteç olarak gösterilmektedir, ancak mevcut veriler çelişkilidir. Ginzler ve ark. çokmerkezli bir çalışmada daha yaşlı lupus hastalarında 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir[118]. Bununla birlikte pediyatrik başlangıçlı hastalar da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur[120]. Ancak yetişkin ve çocukluk başlangıçlı lupus hastalarında prognozu karşılaştıran bir çalışmada 5 yıllık sağkalım oranlarında bir fark bulunmamıştır[121]. Diğer yandan iki yeni çalışmada artan yaşın mortalite için artmış risk sebebi olduğu gösterilmiştir[115,119]. Bu durum geç-başlangıçlı lupusun genelde daha benign izlediği bilgisiyle çelişmektedir[122]. Geç başlangıçlı lupus (50 yaş ve üstü) sinsi başlangıçlıdır, daha az organ tutulumu gözlenir, hastalık aktivitesi düşüktür. Buna rağmen hastaların mortalite ve hasar açısından sonlanımı kötüdür. Bunun sebebi yaş ve diğer komorbid durumlar olabilir[111]. Cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi de tartışmalıdır. Erkek hastalarda kadınlara oranla daha şiddetli renal hastalık ve azalmış sağkalım görüldüğü gösterilmiştir[123]. Ancak başka çalışmalarda cinsiyet farklılığının hasar ve mortaliteye etkisi gösterilememiştir[115,124,125]. Biz çalışmamızda cinsiyetin hasar skoruna ve mortaliteye etkisini gösteremedik. Fakat özellikle tanı yaşı 35 yaş ve üzeri hastalarda mortalitenin artmış olduğunu gösterdik.

Hala literatürde lupus hastalarında hasar ile sağkalım arasındaki ilişkiyi gösteren az bilgi vardır. Stoll ve arkadaşlarının 80 SLE hastasını içeren bir retrospektif çalışmasında, tanıdan itibaren 1 yıl içinde ortalama renal ve pulmoner skorların 10 yıl içinde renal yetmezlik ve mortalite için belirleyici olduğu gösterilmiş[96]. Yine benzer şekilde Nived ve arkadaşları SLICC/ACR hasar skorunun mortalite için prediktör olduğunu göstermiştir[107]. Bizde özellikle 2 ve üzerinde olan SLICC skorlarının sağkalımın göstergesi olduğunu hem tek değişkenli hem de çok değişkenli modellerde gösterdik.

Özetle bu çalışma Türk SLE hastalarında sağkalımı araştıran ilk çalışmadır. Hastalarımızın sağkalım oranları beyaz Amerikalılar ve Avrupalılar ile benzerken, Afrika kökenli Amerikalılar, İspanyollar, Kafkas ve Asyalı hastalara oranla daha iyi sağkalım yüzdesine sahiptir[111]. Renal tutulum, nörolojik tutulum, akciğer tutulumu, kardiyak tutulum, anemi, trombositopeni, tromboz, enfeksiyon, hipertansiyon, diabetes mellitus, yüksek doz steroid ve immunsupresif ilaç kullanımı SLICC/ACR skoru (organ hasarı) için belirleyicidir Yaş, anemi, OİHA, trombositopeni, diabetes mellitus ve yüksek SLICC/ACR skoru ise sağ kalım için belirleyicilerdir. Hastaların daha uzun dönemde sağkalım verilerinin elde edilmesi için SLE kohortumuzun ileriye dönük takibi planlanmıştır.

KAYNAKLAR

- [1]Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1999 Sep;42(9):1785-96.
- [2]Petri M, Perez-Gutthann S, Longenecker JC, Hochberg M. Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status. *Am J Med* 1991; 91: 345–353.
- [3]Peter H Schur, MD, Daniel J Wallace, MD. Overview of the therapy and prognosis of systemic lupus erythematosus in adults Uptodate 18.1, 2010
- [4]Manzi S. Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus, *Rheumatology*, s.a. hochberg.mc, smolen js, weinblatt me, weisman mh .Editor 2003, Mosby. s. 1291-96.
- [5]Petri M. Hopkins Lupus Cohort, 1999 update. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000.26(2): p. 199 213, v.
- [6]McCarty DJ, et.al. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum*, 1995.38(9): p. 1260-70.
- [7]Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2009 Dec 24.
- [8]Siegel M and S.L Lee. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 1973.3(1): p. 1-54.
- [9]Fessel W.J. Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in blackwomen. *Arch Intern Med*, 1974. 134(6): p. 1027-35.
- [10]Uratnoto K.M, et al. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum*, 1999.42(1): p. 46-50.
- [11]Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2002. 16(5): p. 847-58.

- [12]Symmons D.P. Frequency of lupus in people of African origin. *Lupus*, 1995.4(3): p. 176-8.
- [13]Johnson A.E, et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum*, 1995.38(4): p. 551-8.
- [14]Schur P.H. Genetics of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1995. 4(6): p.425-37.
- [15]Goldman Cecil Medicine 23rd ed. Chapter 287
- [16]Pistiner M, Et al. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 1991. 21(1): p. 55-64.
- [17]Gladman D.D, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Clinical Features, *Rheumatology*, s.a. hochberg mc, smolenjs, weinblatt me, weisman mh. Editor. 2003,Mosby. p. 1359-72.
- [18]Swaak A.J, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology (Oxford)*, 1999.38(10): p. 953-8.
- [19]Wysenbeek A.J, et al. Rash in systemic lupus erythematosus: prevalence and relation to cutaneous and non-cutaneous disease manifestations. *Ann Rheum Dis*, 1992.51(6): p. 717-9.
- [20]Sontheirner R. Systemic Lupus Erythematosus and the skin, in *Systemic Lupus Erythematosus*, R. Lahita, Editor. 1992, Chuchill Livingstone: New York, p. 657-681.
- [21]Callen J.P. Mucocutaneous changes in patients with lupus erythematosus.The relationship of these lesions to systemic disease. *Rheum Dis Clin North Am*, 1988. 14(1): p. 79-97.
- [22]David-Bajar K.M, et al. Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*, 1992. 99(3): p. 251-7.

- [23]Laman S.D and Provost T.T. Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Rheum Dis ClinNorth Am*, 1994.20(1): p. 195-212.
- [24]Rihner M., McGrath and Jr. H. Fluorescent light photosensitivity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1992. 35(8): p. 949-52.
- [25]Golan T.D, et al. Enhanced membrane binding of autoantibodies to cultured keratinocytes of systemic lupus erythematosus patients after ultraviolet B/ultraviolet A irradiation. *J Clin Invest*, 1992. 90(3): p. 1067-76.
- [26]Kelley Romatoloji Türkçe baskı 2006. p.1207
- [27]Cronin M.E. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *RheumDis ClinNorthAm*, 1988. 14(1): p. 99-116.
- [28]Panush RS, et al. 'Rhupus' syndrome. *Arch Intern Med*, 1988. 148(7): p.1633-6.
- [29]Brand CA, et al. Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and phenotypic features. *Ann Rheum Dis*, 1992.51(2): p. 173-6.
- [30]Reilly PA, et al. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1990. 17(6): p. 777-84.
- [31]Brenner and Rector's The Kidney e-dition, 8th Edition
- [32]Rahman P, et al. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2001. 10(6): p. 418-23.
- [33]Golbus, J. and McCune W.J. Lupus nephritis. Classification, prognosis, irnmunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*, 1994. 20(1): p.213-42
- [34]Pillemer S.R, et al. Lupus nephritis: association between serology and renal biopsy measures. *J Rheumatol*, 1988. 15(2): p. 284-8.
- [35]Laitman RS, et al. Effect of long-term normalization of serum complement levels on the course oflupus nephritis. *Am J Med*, 1989. 87(2):p. 132-8.

- [36]Shemesh O, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, 1985.28(5): p. 830-8.
- [37]Boumpas D.T, et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatry, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease, *Ann Intern Med*, 1995. 122(12): p. 940-50.
- [38]Ginzler E.M, et al. Hypertension increases the risk of renal deterioration in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1993.20(10): p. 1694-700
- [39]Martin L, et al. Upper airway disease in systemic lupus erythematosus: a report of 4 cases and a review of the literature. *JRheumatol*, 1992. 19(8): p. 1186-90.
- [40]Wiedemann H.P and Matthay R.A. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thorax Imaging*, 1992. 7(2): p. 1-18.
- [41]Weinrib L, Sharma O.P and Quismorio, Jr.F.P. A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum*, 1990.20(1): p. 48-56
- [42]Muller NL, et al. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology*, 1987. 165(3): p. 731-4
- [43]Asherson R.A and Oakley CM. Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1986. 13(1): p. 1-5.
- [44]Simonson J.S, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *JRheumatol*, 1989. 16(7):p. 918-25
- [45]Sturfeit G., et al. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus.A study of 75 patients form a defined population. *Medicine (Baltimore)*, 1992. 71(4): p. 216-23.
- [46]Kahl L.E. The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus. Report of ten patients. *Arthritis Rheum*, 1992. 35(11): p. 1343-9.

- [47]Khamashta M.A, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1990.335(8705): p. 1541-4.
- [48]Petri, M, et al. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices.*Medicine (Baltimore)*, 1992. 71(5): p. 291-302.
- [49]Reveille J.D. Bartolucci A. and Alarcon G.S., Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum*, 1990. 33(1):p.37-48.
- [50]The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*, 1999.42(4): p. 599-608.
- [51]West S.G. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1994. 20(1): p. 129-58.
- [52]Hanly J.G, Walsh N.M and Sangalang V., Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1992. 19(5): p. 732-41.
- [53]Amit M, et al. Headache in systemic lupus erythematosus and its relation to other disease manifestations. *Clin Exp Rheumatol*, 1999. 17(4): p. 467-70.
- [54]Kovacs J.A, Urowitz M.B and Gladman D.D. Dilemmas in neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis ClinNorth Am*, 1993. 19(4): p. 795-814.
- [55]Teh L.S and Isenberg D.A. Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. A reappraisal. *Arthritis Rheum*, 1994.37(3): p. 307-15.
- [56]Asherson RA, et al. Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: Association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*, 1987. 46(8): p. 605-11.
- [57]Burge S.M, et al. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*, 1989. 121(6): p. 727-41.

- [58]Hoffman B.L and Katz W.A. The gastromtestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 1980. 9(4): p. 237-47.
- [59]Reynolds J.C, et al, Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1982.61(1): p. 25-32.
- [60]Mackay LR. The hepatitis-lupus connection. *Semin Liver Dis*, 1991. 11(3):p.234-40
- [61]Reichlin M. ANA negative systemic lupus erythematosus sera revisited serologically. *Lupus*, 2000.9(2): p. 116-9.
- [62]Lloyd W and Schur P.H. Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). *Medicine (Baltimore)*,1981. 60(3): p. 208-17.
- [63]Hochberg M.C. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997.40(9): p. 1725
- [64]Tan E.M, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1982.25(11): p. 1271-7.
- [65]Williams H.J, et al. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD).VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol*, 1999.26(4): p. 816- 25.
- [66]Drenkard C, et al. Remission of systematic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 1996. 75(2): p. 88-98.
- [67]Swaak AJ, et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus*, 2001. 10(1): p. "51-8.

- [68]Ward M.M and Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Litem Med*, 1992. 152(10): p. 2082-8.
- [69]Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease,illustrated by systemic lupus erythematosus. *J ChronicDis* 1955;1: 12–32.
- [70]Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemicLupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 147–156.
- [71]Cervera R, KhamashtaMA, Font J, et al.Morbidity and mortality insystemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine(Baltimore)* 2003; 82: 299–308.
- [72]Murali R, Jeyaseelan L, Rajaratnam S, John L, Ganesh A. Systemiclupus erythematosus in Indian patients: prognosis, survival and lifeexpectancy. *Natl Med J India* 1997; 10: 159–164.
- [73]Contreras G, Lenz O, Pardo V, et al. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 2006; 69: 1846–1851.
- [74]Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2009 Dec 24.
- [75]Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Piccoli A, Todesco S.Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2006 Aug;119(8):700-6.
- [76]Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1337–1344.
- [77]Iriya S.M, et al. Causes of death in patients with systemic lupus erythematosus in Sao Paulo, Brazil: A study of 113 autopsies. *Arch Intern Med*, 2001. 161(12):p. 1557.

- [78]Hellmann D.B, Petri M and Whiting-O'Keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: The role of opportunistic organisms. *Medicine (Baltimore)*, 1987.66(5): p. 341-8.
- [79]Urowitz M.B, et al. The bimodal mortality partem of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 1976.60(2): p. 221-5.
- [80]Manzi S, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 1997. 145(5): p. 408-15.
- [81]Gonzalez B, Hernandez P, Olguin H, et al. Changes in the survival of patients with systemic lupus erythematosus in childhood: 30 years experience in Chile. *Lupus* 2005; 14: 918–923.
- [82]Zonana-Nacach A, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheurn*, 2000. 43(8): p. 1801-8.
- [83]Gorgon C. Assessing disease activity and outcome in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology*, s.j. hochberg mc, weinblatt me, weisman mb, Ednor.2003,Mosby.p.1389-93
- [84]Isenberg D, Bacon P, Bombardier C, et al. Criteria for assessing disease activity in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 1989; 16(10): 1395-1396
- [85]Wollaston SJ, Farewell VT, Isenberg DA, et al. Defining response in systemic lupus erythematosus: a study by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics group. *The Journal of Rheumatology* 2004; 31(12): 2390-2394.
- [86]Isenberg D and Ramsey-Goldman R. Assessing patients with lupus: towards a drug responder index. *Rheumatology (Oxford)*, 1999.38(11): p. 1045-9.
- [87]Brunner HJ, et al. Sensitivity of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset

systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1999;42(7):

[88]Gladman D.D, Ibanez D and Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*, 2002. 29(2): p. 288-91.

[89]Crofford L.J, et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. *Arthritis Rheum*, 2000. 43(8): p. 1891-6.

[90]Abrahamowicz M, Fortin PR, du BR, et al. The relationship between disease activity and expert physician's decision to start major treatment in active systemic lupus erythematosus: a decision aid for development of entry criteria for clinical trials. *The Journal of Rheumatology* 1998; 25(2): 277-284.

[91]Cook RJ, Gladman DD, Pericak D & Urowitz MB. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *The Journal of Rheumatology* 2000; 27(8): 1892-1895.

[92]Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A & Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2000; 27(2): 377-379

[93]Trager J & Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology* 2001; 13(5): 345-351.

[94]Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40(5): 809-813.

[95]Gladman DD& Urowitz MB. The SLICC/ACR damage index: Progress report and experience in the field. *Lupus* 1999; 8(8): 632-637.

[96]Stoll T, Seifert B & Isenberg DA. SLICC/ACR damage index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35(3): 248-254.

- [97]Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(2): 93-96
- [98]Mok CC, Mak, A, Chu, WP, To, CH, Wong, SN. Long-term survival of southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study of all age-groups. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 218-224.
- [99]Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M. Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups. *Lupus* 1997;6:248-53.
- [100]Malaviya AN, Chandrasekaran AN, Kumar A, Shamar PN. Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus* 1997;6:690-700.
- [101]Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore)* 2004;83:1-17.
- [102]Alarcón GS, McGwin Jr G, Petri M, Reveille JD, Ramsey-Goldman R, Kimberly RP. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 2002;11:95-101.
- [103]Tikly M, Burgin S, Mohanlal P, Bellingan A, George J. Autoantibodies in black South Africans with systemic lupus erythematosus: spectrum and clinical associations. *Clin Rheumatol* 1996;15:143-7
- [104]Al-Arfaj AS, Al-Balla SR, Al-Dalaan AN, Al-Saleh SS, Bahabri SA, Mousa MM, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in central Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2002;23:87-9.
- [105]Rabbani, M. A., H. B. Habib, et al. Survival analysis and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in Pakistani patients. *Lupus* 2009; 18(9): 848-855.

- [106]Font, J., R. Cervera, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center." *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33(4): 217-230.
- [107]Nived, O., A. Jonsen, et al. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29(7): 1398-1400.
- [108]Rivest, C., R. A. Lew, et al. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27(3): 680-684.
- [109]Prasad, R., D. Ibanez, et al. Anti-dsDNA and anti-Sm antibodies do not predict damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15 (5): 285-291
- [110]Zonana-Nacach, A., S. G. Barr, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids." *Arthritis Rheum* 2000; 43(8): 1801-1808.
- [111]Pons-Estel, G. J., G. S. Alarcon, et al. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39(4): 257-268.
- [112]Rubin, L. A., M. B. Urowitz, et al Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med* 1985; 55(216): 87-98.
- [113]Gladman DD. Prognosis and treatment of systemic lupus erythema-tosus. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8:430-437.
- [114]Esters D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 1971; 50:85-95.
- [115]Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995; 22: 1265-1270.

- [116]Massardo L, Martinez M, Jacobelli S. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24:
- [117]Serdula MK, Rhodes GG. Frequency of systemic lupus erythematosus in different ethnic groups in Hawaii. *Arthritis Rheum* 1979; 22:
- [118]Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, et al. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. I. Entry variables as predictors of prognosis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 601-611.
- [119]Ward MM, Pyun E, Studenski S. Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes. *Arthritis Rheum* 1995; 38:274-283.
- [120]Lehman TJA, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics* 1989; 83:235-239.
- [121]Tucker LR, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 44:866-872.
- [122]Ho CTK, Mok CC, Lau CS, Wong RWS. Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann RheumDis*1998; 57:437-440.
- [123]Molina JF, Drenkard C, Molina J, et al. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine* 1996; 75:124-130.
- [124]Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Killinger DW. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine (Baltimore)* 1983; 62:327-334.
- [125]Mok CC, Lau CS, Chan TM, Wong RWS. Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8:188-196.