

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU 147 HASTANIN KLİNİK VE  
LABORATUAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: ANTİ- CCP İLE  
BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr Ali EKİN

İç hastalıkları anabilim dalı

Uzmanlık tezi

2015

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU 147 HASTANIN KLİNİK VE  
LABORATUAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: ANTI- CCP İLE  
BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr Ali EKİN

İç hastalıkları anabilim dalı

Uzmanlık tezi

Tez Danışmanı: Prof Dr Ayşe ERGÜNEY ÇEFLE

Anabilim Dalı Başkanı: Prof Dr Sadettin HÜLAGÜ

KOÜ KAEK Proje kod no: 2015/184

Karar no: 1/11

2015

## ÖNSÖZ

Sistemik lupus eritematozus romatolojinin en önemli uğraş alanlarından biridir. Bu hastalık, vücuttaki tüm organ ve sistemleri tutabilen, otoimmün karakterde, kronik seyirdedir.

Son yıllarda hastalığın daha iyi tanınması, aktif romatolog sayısının geçen yıllara göre daha fazla olması, sağlık hizmetlerine ve ilgili uzmanlık alanına ulaşılabilirliğin artması, tedavi modalitelerindeki yenilikler gibi nedenlerle mortalite ve morbiditede azalma görülmüştür. Yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalardaki rakamlar da bu yöndedir.

Son yıllarda sıkça kullandığımız anti- CCP antikoru, romatoid artrit tanısı ve eklem tutulumunun erozivitesini göstermesi açısından önem kazanmıştır. Romatolojik hastalıkların ortak yönleri dikkate alınarak, eklem tutulumlu lupus hastalarında da eklem tutulumunun erozivleşip erozivleşmeyeceğini tahmin etmede kullanılması gündeme gelmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda anti- CCP pozitif hastalarda eklem tutulumunun daha eroziv olduğu görülmüştür.

Kocaeli Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı' na bağlı Romatoloji Bilim Dalı, Marmara bölgesinin önemli bir romatoloji referans merkezidir. Hastanemizin SLE tanılı hasta popülasyonunun verileri, Türkiye' deki SLE hasta popülasyonunun karakteristiğini tam olarak yansıtmasa da bu verilerin hastanemizin klinisyenleri için yol gösterici olduğu kanaatindeyim.

Bu çalışmada hastanemizde takipli SLE hastalarının klinik ve laboratuvar bulgularını araştırdım. Ayrıca anti- CCP ile hastaların başta artrit olmak üzere diğer bulguları arasındaki ilişkiyi inceledim. Çalışmam dar kapsamlı ve sınırlı sayıda hasta sayısına sahip olmakla beraber, SLE için genel bir şablon çizmesi açısından faydalı olduğunu düşünüyorum.

**Dr Ali EKİN**

## **TEŞEKKÜR**

***Öncelikle bu tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesinde emeği geçen değerli hocam ve tez danışmanım Prof Dr Ayşe ERGÜNEY ÇEFLE' ye,***

***Yardımlarıyla hep yanımda olan ve eğitimim süresince beraber çalıştığım değerli çalışma arkadaşlarıma,***

***Varlıklarıyla mutluluk duyduğum, sevgi, moral ve motivasyon kaynaklarım eşim Hilal EKİN, oğlum Mustafa Arif EKİN, annem Tenzile EKİN, babam Rahmi EKİN ve kardeşim Zeynep EKİN' e***

***En içten teőekkürlerimi sunarım...***

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖNSÖZ.....	3
TEŞEKKÜR.....	4
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	7
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	10
TABLolar DİZİNİ.....	11
1. AMAÇ VE KAPSAM.....	13
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1 Sistemik Lupus Eritematozus.....	15
2.1.1 Sistemik Lupus Eritematozusun Tanımı.....	15
2.1.2 Sistemik Lupus Eritematozusun Tarihçesi.....	15
2.1.3 Sistemik Lupus Eritematozusun Epidemiyolojisi.....	16
2.2 Sistemik Lupus Eritematozusun Etyopatogenezi.....	17
2.2.1 Genetik.....	17
2.2.2 İmmün Yanıtta Bozukluk.....	18
2.2.3 Defektif İmmün Regülasyon.....	19
2.2.4 Sitokin Ağı.....	20
2.2.5 Apoptozis.....	20
2.2.6 Hormonal Faktörler.....	20
2.2.7 Çevresel Faktörler.....	21
2.3 Sistemik Lupus Eritematozusta Klinik.....	22
2.3.1 Konstitüsyonel Semptomlar.....	22
2.3.2 Mukokutanöz Tutulum.....	22
2.3.3 Kas-İskelet Sistemi Tutulumu.....	24
2.3.4 Böbrek Tutulumu.....	26
2.3.5 Nöropsikiyatrik Tutulum.....	29
2.3.6 Kalp Damar Sistemi Tutulumu.....	32
2.3.7 Solunum Sistemi Tutulumu.....	34
2.3.8 Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	36
2.3.9 Retiküloendotelyal Sistem Tutulumu.....	37
2.3.10 Hematolojik Sistem Tutulumu.....	38

2.3.11 Göz Tutulumu.....	38
2.4 Sistemik Lupus Eritematozusun Laboratuvar Bulguları.....	39
2.5 Sistemik Lupus Eritematozusta Otoantikorlar.....	39
2.6 CCP Otoantikoru (anti- CCP).....	41
2.7 Sistemik Lupus Eritematozusta Tanı Kriterleri.....	43
2.8 Sistemik Lupus Eritematozusta Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	46
2.9 Sistemik Lupus Eritematozusta Klinik Seyir.....	47
2.10 Sistemik Lupus Eritematozusun Tedavisi.....	48
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>55</b>
3.1 İstatistiksel Bilgiler.....	56
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>57</b>
4.1 Demografik bulgular.....	57
4.2 Klinik bulgular.....	57
4.3 Laboratuvar bulguları.....	59
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>72</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>81</b>
<b>7.ÖZET.....</b>	<b>82</b>
<b>8.ABSTRACT.....</b>	<b>83</b>
<b>9.KAYNAKÇA.....</b>	<b>84</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ACR:** American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Derneği)
- ALP:** Alkaline phosphatase
- ALT:** Alanine Aminotransferase
- AMA:** Anti- Mitokondriyal Antikor
- ANA:** Anti Nükleer Antikor
- Anti- CCP:** Cyclic Citrullinated Peptid antikoru
- Anti- La:** Anti Sjögren's Syndrome Related antigen B (Anti- SsB)
- Anti- Ro:** Anti Sjögren's Syndrome Related antigen A (Anti- SsA)
- Anti- Sm:** Anti- Smith Antibody
- Anti- sn RNP:** Small Nuclear Ribonucleoprotein Antibody
- APC:** Antigen-Presenting Cell (Antijen Sunan Hücre)
- AST:** Aspartate Aminotransferase
- AVN:** Avasküler nekroz
- B7:** Antijen Sunan Hücreler tarafından aktive edilen bir periferel membran proteini
- BAFF:** B-cell Activating Factor
- BILAG:** British Isles Lupus Assesment Group
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- C1, 2, ...:** Complement 1, 2,...(Komleman 1, 2,...)
- CD 20:** Cluster of Differantiation 20
- CD 28:** Cluster of Differantiation 28
- CD 40:** Cluster of Differantiation 40
- CD 40L:** Cluster of Differantiation 40 Ligand
- CD 8:** Cluster of Differantiation 8
- CNS:** Central Nervous System (Santral Sinir Sistemi)
- COX-2:** Cyclooxygenase- 2
- CRP:** C Reaktif Protein
- CTLA- 4:** Cytotoxic T- Lymphocyte- Associated protein 4
- DHEA:** Dehydroepiandrosterone
- DNA:** Deoksiribonükleik Asit
- ds DNA:** Double Stranded Deoksi Ribonükleik Asit

**ENA:** Extractable Nuclear Antigen Antibody  
**ESR:** Erythrocyte Sedimentation Rate  
**Fas L:** CD 95 Ligand  
**Fas:** CD 95  
**Fc reseptörü:** Fragment crystallizable reseptörü (Belli hücrelerin yüzeyinde bulunan Immunglobulinlerin Fc bölgesine bağlanan bir protein)  
**FCGR:** IgG Fc reseptör  
**Filaggrine:** Filament bağlayıcı protein  
**GİS:** Gastrointestinal Sistem  
**HLA:** Human Leukocyte Antigen  
**HMG-Co A:** 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (reductase)  
**HRCT:** High Resolution Computerized Tomography (Yüksek Rezolüsyonlu BT)  
**IBM:** International Business Machines  
**IFN- alfa:** İnterferon alfa  
**IgG:** Immunoglobulin G  
**IgM:** Immunoglobulin M  
**IL:** Interleukin  
**ITP:** İmmun Tromobositopenik Purpura  
**IVIG:** İntravenöz İmmunglobulin  
**KAEK:** Klinik araştırmalar etik kurulu  
**KOÜ:** Kocaeli Üniversitesi  
**L- canavanine:** Soya fasulyesinden ekstrakte edilmiş non-proteinojenik alfa amino asit  
**LDH:** Laktat Dehidrojenaz  
**LDL:** Low density lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)  
**LE:** Lupus Eritematozus  
**LUMINA:** LUpus in MInorities: NAture versus Nurture study  
**MHC:** Major Histocompatibility Complex  
**MMF:** Mikofenolat Mofetil  
**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**NK:** Naturel Killer  
**NMDA:** N-methyl-D-Aspartate  
**NPSLE:** Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus



**NSAİİ:** Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç  
**OAZ:** OLF1/EBF asosiye ‘zinc finger protein’  
**PARP:** poli-ADP-riboz polimeraz  
**PCNA:** Proliferating Cell Nuclear Antigens  
**PDCD1:** Programmed cell death 1  
**PIF:** Proximal Interfalengeal  
**RA:** Romatoid Artrit  
**RNA:** Ribonükleik Asit  
**Scl- 70:** Anti- topoizomeraz 1 (Scl: Skleroderma)  
**SCLE:** Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus  
**SDBY:** Son Dönem Böbrek Yetmezliği  
**SELENA:** Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment  
**SFT:** Solunum Fonksiyon Testi  
**SLAM:** Systemic Lupus Activity Measure  
**SLE:** Sistemik Lupus Eritematozus  
**SLEDAI:** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index  
**SLICC:** Systemic Lupus International Collaborating Clinics  
**ss DNA:** Single Stranded Deoksi Ribonükleik Asit  
**Th-1:** T helper 1  
**Th-2:** T helper 2  
**TLR5:** Toll like receptor 5  
**TNF- alfa:** Tumor Necroszis Factor alfa  
**TPHA:** Treponema Pallidum Hemagglutinasyon Assay  
**UV:** Ultraviyole  
**VDRL:** Venereal Disease Research Laboratory Test  
**WHO:** World Health Organization

## ŞEKİLLER DİZİNİ

No	Şekil Tanımı	Sayfa no
1)	Arginine- Citrulline dönüşümü (Ca <sup>++</sup> kofaktörlüğünde).....	43
2)	Böbrek tutulumunun histopatolojik sınıflamaya göre yüzelik dağılımı .....	59
3)	Boyanma özelliklerine göre ANA paternleri.....	61



## TABLULAR DİZİNİ

No	Tablo tanımı	Sayfa no
1)	SLE ile ilgili hastalık yatkınlık loküsleri.....	19
2)	Lupus nefriti sınıflaması ve patolojik özellikleri.....	28
3)	Amerikan Romatoloji Derneği' nce(ACR) nöropsikiyatrik..... tutulumların sınıflaması	31
4)	SLE' deki bazı otoantikorlar ve klinik etkileri.....	39
5)	SLE' li hastalarda otoantikorların görülme sıklığı.....	40
6)	1997' de revize edilmiş ACR 1982 SLE tanı kriterleri.....	44
7)	2012 SLICC kriterleri.....	45
8)	Hafif bulgularla seyreden SLE' de tedavi prensipleri.....	52
9)	Major organ tutulumu olan SLE' li hastalarda tedavi prensipleri.....	53
10)	Cinsiyet dağılım tablosu.....	57
11)	Klinik bulguları olan hasta sayısı ve sıklığı.....	57
12)	Seröz zar tutulumu olan hastaların dağılımı.....	58
13)	Hematolojik tutulumlu hastaların dağılımı.....	59
14)	ACA pozitif hastaların otoantikor paternleri.....	60

<b>15)</b>	Anti- fosfolipid sendromlu hastaların LAK ve ACA dağılımı.....	<b>60</b>
<b>16)</b>	ENA antikorlarının dağılımı.....	<b>61</b>
<b>17)</b>	Anti- CCP ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki.....	<b>62</b>
<b>18)</b>	Artrit ile anti-CCP ve RF arasındaki ilişki.....	<b>63</b>
<b>19)</b>	Artrit paterni ile anti-CCP ve RF arasındaki ilişki.....	<b>64</b>
<b>20)</b>	Tanı yaşı ile böbrek tutulumunun karşılaştırılması.....	<b>65</b>
<b>21)</b>	LAK ile ACA arası ilişkiyi gösterir çapraz tablo.....	<b>66</b>
<b>22a)</b>	ENA pozitif hastalardaki otoantikorlarla klinik ve laboratuvar..... değerleri arasındaki ilişki	<b>66</b>
<b>22b)</b>	ENA pozitif hastalardaki otoantikorlarla klinik ve laboratuvar..... değerleri arasındaki ilişki	<b>67</b>
<b>22c)</b>	ENA pozitif hastalardaki otoantikorlarla klinik ve laboratuvar..... değerleri arasındaki ilişki	<b>68</b>
<b>23a)</b>	Çalışmamızdaki hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin farklı..... ülkelerden yapılan SLE çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılması	<b>69</b>
<b>23b)</b>	Çalışmamızdaki hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin farklı..... ülkelerden yapılan SLE çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılması	<b>70</b>

## 1. AMAÇ VE KAPSAM

Sistemik lupus eritematozus, etyolojisi tam bilinmeyen, kronik, otoimmün, farklı doku ve organları tutabilen, immün kompleks ve otoantikörlerin temel patofizyolojide rol oynadığı inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır [1, 2].

İnsidansı genel olarak dünya çapında 4.8/100.000 olarak kabul edilmesine karşın, farklı coğrafik bölgelerde yapılan çalışmalarda farklı prevalans ve insidans verileri elde edilmektedir. Afrika kökenli Amerikalılarda ve İspanyol kökenli hastalarda hastalığın beyaz hastalara göre daha sık olduğu, daha aktif seyrettiği ve buna ikincil olarak hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin daha yüksek izlendiği görülmüştür [3, 4]. Tanı için ilk kez 1971’de, daha sonra ise 1982’ de ve son olarak 1997 yılında Amerikan Romatoloji Cemiyeti tarafından herkesçe benimsenen LUPUS kriterleri önerilmiştir [1]. Ayrıca 2012’ de yayınlanan SLICC kriterleri farklı bir antite olarak tanı sürecinde kullanılmaktadır [167, 168]. Etiyolojisi kesin olarak bilinmeyen ve otoimmün bir hastalık kabul edilen SLE’ de hücre nükleusunun bileşenlerine karşı otoantikör üretimi ve immün komplekslerin doku hasarı oluşturması sonucu değişik klinik belirtiler oluşur. Etiyoloji ve patofizyolojide değişik genetik faktörler, immün yanıtta bozukluk, defektif immünolojik regülasyon, sitokin ağındaki ve apoptozis mekanizmasında bozukluklar, hormonal ve çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır.

Konstitüsyonel şikâyetler olarak ateş, halsizlik, kilo kaybı görülebilen SLE, cilt ve mukoza, kas- iskelet sistemi, GİS, solunum sistemi, kalp- damar sistemi, hematolojik sistem, retiküloendotelial sistem, nöropsikiyatrik sistem, böbrek, göz gibi birçok doku ve organı etkilemektedir. [1, 2]. SLE’de en sık görülen cilt lezyonları; % 40 oranında malar raş, % 24 oranında alopesi, % 19 oranında oral ülserlerdir. Mukozal ülserasyonlar ağrısızdır ve oral ya da nazal ülserler şeklindedir. Vaskülitik lezyonlar ve Raynaud fenomeni de görülebilen diğer klinik bulgulardır. Artrit ve artralji; hastaların yaklaşık %95’ ten fazlasında izlenmektedir ve yaklaşık %50 hastada başlangıç şikâyetleri arasında yer almaktadır [51, 52]. Yapılan bazı çalışmalarda anti-CCP pozitifliği olan hastalarda artrit erozivleşme ihtimalinin anti-CCP negatif hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir[54-61 ]. SLE’ li hastalarda myalji ve kas güçsüzlüğü şikâyetleri %70 oranında gözlenir fakat ciddi kas güçsüzlüğü, atrofi veya myozit hastaların ancak %7 ile 15’ inde izlenmektedir [74]. SLE olgularının ortalama %50 lik kısmında böbrek tutulumu

görülür [10]. Uygun tedavi ile hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları % 46 ile 95 arasındadır [78]. Nöropsikiyatrik sistem tutulumu (NPSLE) SLE' li hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir [10]. Nöropsikiyatrik şikâyetlerin görülme sıklığının hastalığın başlangıcında veya takibinde %10 ile %80 oranında olduğu bildirilmiştir. Kardiyak tutulum perikard, myokard, iletim sistemi, kalp kapakları gibi kalbin herhangi bir komponentinde olabilir [10]. Perikardiyal tutulum ekokardiyografi ile en sık rastlanan kardiyak tutulum şeklidir ve hastalarda semptomatik kardiyak tutulumun en sık sebebidir [115]. Solunum sisteminde SLE' nin en yaygın belirtisi plevral tutulumdur. Plöretik ağrı, plevral effüzyonun eşlik edip etmediğinden bağımsız olarak hastaların %45 ile 60' ında izlenmektedir [125]. Otopsi incelemelerinde plevral effüzyon oranı yaklaşık %93 iken, klinik olarak hastaların %50' sinde görülmektedir [126]. Ayrıca lupus pnömonisi, kronik interstisyel pnömoni, pulmoner alveoler hemoraji, pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi bulgular da SLE' de görülebilen diğer solunum sistemi bulgularıdır. SLE, gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını tutabilir. Lupus hastalarının %1-25' inde özofagus tutulumu görülmektedir [134]. Lenfadenopati, SLE hastalarının yaklaşık %40' ında hastalık başlangıcında veya takibinde ortaya çıkan, değişik boyutlarda olabilen, ağrısız ve yumuşak karakterde, bölgesel veya yaygın görülebilen lezyonlardır. En sık aksiller, servikal ve inguinal bölgede gözlenir [10]. Splenomegali hastaların %10- 45' inde özellikle hastalık aktivitesi sırasında gözlenmektedir, sitopeniler ile ilişkisizdir [10]. Anemi, lökopeni veya lenfopeni ve trombositopeniyi içeren sitopeniler SLE' li hastalarda sıklıkla gözlenir ve hastalığın tanı kriterleri içerisinde yer alır. Sitopeniler hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara bağlı olabilir[10]. Anti nükleer antikor (ANA) en karakteristik otoantikordur ve % 95' ten fazla hastada pozitifdir (186). Anti-ds DNA hastaların %60-70' inde pozitif saptanmaktadır.

Bu çalışmada üçüncü basamak referans hastanesi olan hastanemizde İç Hastalıkları Romatoloji polikliniğinde ACR ve/veya SLICC kriterlerine göre sistemik lupus eritematozus (SLE) tanısı ile takip edilen hastalarda demografik, klinik ve serolojik özelliklerin tanımlanması, organ ve sistem tutulumlarının sıklığı ve ciddiyetinin saptanması, antikor yanıtları özellikle de anti- CCP antikorunu ile klinik tutulumlar arasındaki ilişki durumunun araştırılması ve analizi planlanmıştır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS**

#### **2.1.1 SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSUN TANIMI**

Sistemik Lupus Eritematozus, patojenik otoantikorların ve immun komplekslerin, birçok hedef organda doku hasarına yol açtığı sistemik, kronik, inflamatuvar ve otoimmun bir bağ dokusu hastalığıdır. Remisyon ve ataklarla seyreden bu hastalık başlıca deri, seröz zarlar, eklemler ve böbrek tutulumu ile gider [1, 2]. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalığında immunolojik bozukluk B hücrelerinin fazla çalışmasına yol açmaktadır. Sonuçta otoantikor üretimi ve yaşamsal organlarda immunkompleks birikimi oluşmaktadır [1]. Böylece hastalık süresince değişik klinik ve laboratuvar bulguları görülmektedir.

#### **2.1.2 SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSUN TARİHÇESİ**

Lupus kelimesi ‘kurt’ anlamına gelen Latince bir sözcüktür. Herbernus MS. 916’da bir deri hastalığında ilk kez lupus terimini kullanmıştır. ‘Lupus’ ilk kez hastalık adı olarak 13. yüzyılda kullanılmıştır. SLE tarihçesi; deri tutulumunun tariflendiği klasik dönem, hastalığın sistemik tutulumunun tanımlandığı neoklasik dönem, lupus eritematozus hücresinin bulunduğu modern dönem şeklinde sınıflandırılabilir [1]. Lupus hastalığının ilk açık tanımı Bielt tarafından yapılmıştır, daha sonra öğrencisi olan Cazenava 1933’ te eritema santrifugum adıyla ilk olarak SLE’ nin cilt tutulumunu tanımlamıştır. Hebra 1946 yılında seborhea congestiva ve malar raş için kelebek benzetmesi kullanmıştır. 1872 yılında Kaposi tarafından cilt tutulumuna ek olarak kalp ve böbrek tutulumu gibi sistemik tutulundan bahsedilmiştir. 1930’ da Klinge ve 1942’ de Klemperer lupusun bir bağ dokusu hastalığı olduğunu öne sürmüştür. 1948 yılında aslında bir hematolog olan Hargraves ve arkadaşları kemik iliğinde lupus (LE) hücresini tanımlamasıyla modern dönem başlamıştır. Postmodern dönem olarak adlandırılan dönemde, 1957 tarihinde Holman ve Kunkel tarafından, immunofloresan tekniği ile nükleer parçacıklara karşı oluşan otoantikorlar tanımlanmıştır [1]. Watson ve Crick’in ds-DNA antikorlarını tanımlaması lupus tanısında önemli bir aşama olarak kabul edilmiştir. İlk kez 1971’ de, daha sonra ise 1982’ de ve son olarak 1997 yılında Amerikan Romatoloji Cemiyeti herkes tarafından benimsenen LUPUS kriterlerini önermiştir [1].

## 2.1.2 SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSUN EPİDEMİYOLOJİSİ

Hastalık insidansı genel olarak dünya çapında 4.8/100.000 olarak kabul edilmesine karşın, farklı coğrafik bölgelerde yapılan çalışmalarda farklı prevalans ve insidans verileri elde edilmektedir. Günümüzde SLE' nin hafif formlarının erken dönemde tanınmasıyla SLE tanısı daha sık görülmeye başlanmıştır. Hastalığın 1950-79 yılları arasındaki insidansı 100.000'de 1.51 olarak 1980-92 yılları arasında ise 3 katından daha fazla artarak 100.000'de 5.56 olarak saptanmıştır [185]. SLE insidans oranları Danimarka' da 1/100.000, Norveç' te 2.3-3/100.000, İsveç' te 4.8/100.000 saptanmıştır. Amerika, Kanada, İngiltere ve diğer ülkelerdeki insidans oranları tam güvenilir olmamakla birlikte 2-4.7/100.000 olarak bildirilmiştir [3].

Amerika'da yapılan çalışmalarda hastalığın farklı etnik kökenli Amerikan vatandaşlarında insidans ve prevalanslarının farklı olduğu gözlenmiştir. Afrika kökenli Amerikalılarda ve İspanyol kökenli hastalarda hastalığın beyaz hastalara göre daha sık olduğu, daha aktif seyrettiği ve buna ikincil olarak hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin daha sık izlendiği görülmüştür [3, 4]. Yapılan çalışmalarda hastalık şehirde yaşayan hastaları kırsal kesimde yaşayanlara göre daha fazla etkiliyor gibi görülmektedir [5].

1950' lerden 2000' li yıllara doğru yapılan çalışmalara bakıldığında insidans oranlarında artma olduğu gözlenmiştir. Bu durum araştırmacılar tarafından; hastalığın klinisyenlerce daha iyi tanınmasına, oral kontraseptif haplar gibi hormonal tedavilere daha fazla maruz kalınmasına, sağlık hizmetlerinin daha ulaşılabilir olmasına, hastaların sağlık konusunda bilinç düzeylerinin artmasına veya ozon tabakasındaki incelme nedeniyle daha fazla ultraviole (UV) ışınlara maruz kalınmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Genel popülasyonda kadın/erkek oranı 9/1 dir. Çocuk ve yaşlılarda bu oran 2/1' e kadar inmektedir. Hastaların % 65' i 16-55 yaşları arasında tanı almakla birlikte, %20 oranında 16 yaş altında ve %15 oranında da 55 yaş üstünde tanı konmaktadır [6]. Asya kıtasındaki ülkelerinden yapılan tüm çalışmalarda da belirgin kadın dominansı ile birlikte kadınlarda en sık olarak 3. ve 4. dekat döneminde hastalığın ortaya çıktığı görülmüştür [7]. Çalışmalarda İsrail'de 4.7 ve Suudi Arabistan'da 44 olmak üzere çok farklı kadın/erkek oranları elde edilmiştir. Kadın hastalarla karşılaştırıldığında erkek hastalarda daha az



fotosensitivite, daha sık seröz zar tutulumu, daha geç tanı alma yaşı ve daha yüksek mortalite oranları izlenmiştir.

Genellikle SLE' li hastalarda ailevi SLE oranı %10 iken Habib ve Saliba tarafından İsrail'de yapılmış bir çalışmada bu oran %24 gibi belirgin yüksek bulunmuştur [8]. İran'da bu oran %6.8 saptanmıştır [9].

## **2.2 SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS'UN ETYOPATOGENEZİ**

Etyolojisi kesin olarak bilinmeyen ve otoimmün bir hastalık kabul edilen SLE' de hücre nükleusunun bileşenlerine karşı otoantikor üretimi ve immün komplekslerin doku hasarı oluşturması sonucu değişik klinik belirtiler oluşur. SLE' de T ve B lenfositlerde antijen-spesifik, poliklonal hiperaktivite ve bu aktivitenin yetersiz kontrolü ile karakterize anormal bir immün yanıt vardır. SLE' deki primer patolojik bulgular: İnflamasyon, vaskülit, immün kompleks birikimi ve vaskülopatidir [10].

### **2.2.1 GENETİK**

Lupuslu bir hastanın ailesinde başka bir lupuslu görülme riski yaklaşık % 10 dur. Bu oran genel popülasyondan 100 kat daha fazla riski simgelemektedir [11]. Tek yumurta ikizlerinde konkordans, birinci derece akrabalar arasında görülme sıklığının artması ve SLE hastalarının çocuklarında riskin artması hastalığın poligenik kalıtımını gösterir. Yüzde 5' ten daha az hastada tek gen sorumlu olabilir. Popülasyon çalışmaları, SLE' ye yatkınlığın HLA sınıf II gen polimorfizmiyle ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. HLA DR-2 ve DR-3 pozitif farklı etnik kişilerde SLE gelişimi rölatif riski 2-5 kat artmıştır [12]. Ayrıca HLA sınıf 2 genleri, anti-Sm, anti-snRNP (small nucleolar ribonucleolar protein), anti Ro, anti La, anti-RNP (ribonükleolar protein) antikorlarının varlığı ile de ilişkilidir [13]. Erken seri klasik kompleman yolu komponentleri C1, C2 herediter yetmezlikleri veya C4 null alleli genetik yatkınlığı artırır. Özellikle C2 ve C4'ü kodlayan HLA sınıf 2 genleri ile belli etnik gruplarda ilişki bildirilmiştir. C4A null allel homozigotluğu sağlıklı bireylerde % 15, SLE' li hastalarda % 40-50 mevcuttur ve etnik gruba bağlı olmaksızın SLE gelişme riskini artırır. C1q, C1r/s ve C2 kalıtsal eksikliği de SLE gelişimi ile ilişkilidir [14]. Kompleman aktivitesindeki azalma öz ve yabancı antijenlerin temizlenmesi ile nötralizasyonundaki yetersizliğe bağlı olarak hastalığa yatkınlık oluşturabilir.

İmmünglobülin G (Ig G) Fc reseptör fonksiyonlarında bozulma da lupus riski artışı ile ilişkili bulunmuştur. Nötrofillerde eksprese edilen FCGR11B reseptör eksikliği bazı lupus hastalarında tespit edilmiştir [10, 15]. Bir diğer çalışmada FCGR11A allelinin lupus ile ilişkili olduğu saptanmıştır [16]. Ayrıca polimorfik birçok non-MHC genin de SLE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çok sayıda kromozom bölgesinin SLE gelişimi ile ilişkili olduğunun gösterilmesi, SLE' nin poligenik hastalık olma görüşünü desteklemektedir (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** SLE ile ilgili hastalık yatkınlık loküsleri

Sitogenetik lokasyon	Genler	İmmun yanıt
1q23	CRP	Doğal
	FCGR2A	Doğal
	FCGR2B	Adaptif
	FCGR3A	Adaptif
	FCGR3B	Adaptif
1q25-31		
1q41-42	PARP	Adaptif
	TLR5	Doğal
2q35-37	PDCD1	Adaptif
4p16-15.2		
6p11-21	MHC class 2: DRB1	Adaptif
	MHC class 3: TNF- $\alpha$	Adaptif
	C2, C4	Doğal
12q24		
16q12-13	OAZ	Adaptif

**CRP:** C-reaktif protein, **FCGR:** IgG Fc reseptör, **MHC:** Major histocompatibility complex, **OAZ:** OLF1/EBF asosiye 'zinc finger protein', **PARP:** poli-ADP-riboz polimeraz, **PDCD1:** Programmed cell death 1, **TLR5:** Toll like receptor 5, **TNF-  $\alpha$ :** Tumor necrosis factor-  $\alpha$

## 2.2.2 İMMÜN YANITTA BOZUKLUK

SLE; B hücre, T hücre ve monositik hücrelerde poliklonal aktivasyon, artmış sayıda antikör üreten hücreler, otoantikör üretimi, hipergammaglobulinemi ve immün kompleks oluşumuyla giden immün sistem bozuklukları ile karakterizedir. Artmış ve kontrol edilemeyen T hücrelerinin B hücre diferansiasyonuna ve aşırı otoantikör oluşumuna yol

açması nihai ortak yol olarak gözükmektedir. Farelerde pristin gibi iritan kimyasallar, hücre duvarı fosfolipidleri, bakteriyel DNA ve viral antijenler anti- DNA antikörlerini uyarabilir. Böylece T ve B hücreleri aktive olur, hastanın kendi DNA proteini ve RNA protein kompleksine karşı otoantikör üretimini uyarır [17, 18, 19, 20]. Çevresel ve öz antijenler, antijen sunan hücrelerce (APC) alınır veya uyarılmış B hücre yüzeyindeki uyarılmış antikörlere bağlanır. Peptidlere dönüştürülen antijenler, APC ve B hücre yüzeylerindeki HLA moleküllerince T hücrelerine sunulur. Aktive T hücreleri B hücrelerini patojenik otoantikör üretimi için uyarır. Kontak stimülasyonun yanı sıra IL-10 gibi bazı sitokinlerce interaksyon kolaylaştırılır. İkincil sinyali başlatmak için ise CD40/CD40L ve B7/CD28/CTLA-4 gibi aksesuar moleküllere ihtiyaç duyulmaktadır [21]. SLE hastalarında B hücre aktivasyonu anormaldir. Aktif SLE hastalarının periferik kanında, aktivasyonun tüm evrelerindeki B hücrelerinin sayısı artmıştır [22]. SLE hastalarının B hücreleri, SLE olmayanlardaki B hücrelerine göre IL-6 gibi stimülatör sitokinlere daha duyarlıdır [23]. Bu nedenle SLE hastalarındaki B hücreleri antijen, sitokin ve diğer stimuluslara karşı poliklonal aktivasyona daha eğilimlidir. Periferdeki total T hücre sayısı ise muhtemelen anti-Lenfosit antikörlere bağlı olarak sıklıkla azalmıştır. Aktive olmasına rağmen periferdeki lupus T hücrelerinin mitojenik stimülasyona yanıtı ve IL-2 üretim kapasiteleri azalmıştır [24, 25]. SLE'deki defektif Th1 yanıtı spekülatifdir. Aşırı Th2 sitokinlerinin daha düşük bir düzeye regülasyonu, APC ve T hücreleri arasındaki bozulmuş interaksyon, CD8 pozitif T hücre ve NK hücrelerinin supresif etkileri, IL-2 inhibitörlerinin varlığı, IL-2 reseptörlerinin daha düşük bir düzeye regülasyonu etiopatogenezde rol aldığı düşünülen olası mekanizmalardır [26, 27].

### **2.2.3 DEFEKTİF İMMÜNOLOJİK REGÜLASYON**

Fagositlerin immün kompleksleri temizlemesindeki aksaklık, SLE' deki önemli bir diğer patojenik mekanizmadır [28]. Aktif SLE'li hastalarda CD8+ T supresör hücre fonksiyonunda bozukluk gösterilmiştir [29]. B hücrelerinin supresyonunun bozulması, hastalığın devam etmesinin nedenlerinden biri olabilir. Sağlıklı kişilerde antikörlerin aşırı üretimi, idiotip ağı tarafından önlenir. Bu ağ SLE'li hastalarda muhtemelen bozuktur ve aşırı otoantikör üretimine yol açmaktadır [30].

## 2.2.4 SİTOKİN AĞI

IL 10, B hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunda etkili bir uyarıcı sitokindir. SLE'deki poliklonal B hücre aktivasyonunun da potansiyel mediatörüdür. IL-10 üretimindeki artış, in vitro lupus T hücrelerindeki bozulmuş Th 1 yanıtının nedeni olabilir [31,32]. IL-12; B hücre, makrofaj ve dendritik hücrelerde hücresele aracı ile immün yanıtı artırırken, humoral aracı ile sisteme inhibitör etkilidir [33]. Uyarılmış kemik iliği hücrelerinde, SLE' li hastalarda kontrol grubuna göre bozulmuş IL-12 üretimi gözlenir. Bu çalışmaların sonucuna göre IL-10 ve IL-12'deki regülasyonda bozulma, SLE'li hastalarda görülen anormal hücresele immünitede önemli rol oynamaktadır.

## 2.2.5 APOPTOZİS

SLE'li hastalarda fagositik hücreler immün komplekslere etkin bir şekilde bağlanamaz. Erken kompleman proteinlerindeki (C2, C4, C1q) kalitatif veya kantitatif defektler sonucu immün kompleksler ve apoptotik materyallerin temizlenmesinde bozukluk oluşmaktadır. Fagositlerin yüzeyindeki Clq reseptörü apoptotik hücrelerin temizlenmesi için çok önemlidir [34]. Clq homozigot eksikliği olanlarda yaşamın erken dönemlerinde lupus benzeri hastalık saptanabilir [35]. Anti-Clq antikoru renal hastalığı olanların büyük kısmında bulunabilir [36]. Fare lupus modelinde, Fas (CD95) ve Fas ligandı etkileşimiyle apoptozis gerçekleşecekken defektif etkileşimle lupus benzeri hastalık immün glomerulonefriti oluşturulmuştur [37]. Defektif apoptozis sonucu patojenik lenfositlerin yaşam süresinin uzaması SLE' deki hastalık mekanizmalarından birisidir. Sonuç olarak; apoptotik hücrelerin temizlenmesindeki bozukluk, histon ve ds-DNA gibi materyal içeren nükleozomlara karşı antikor oluşumuna eğilim yaratmaktadır.

## 2.2.6 HORMONAL FAKTÖRLER

SLE, kadınlarda daha sık görülmektedir ve genelde hastalığın başlangıcı puberte öncesi ya da menopoz sonrası dönemde daha az olmaktadır. Ayrıca östradiol, testosteron, progesteron, DHEA, prolaktin ve hipofiz hormonlarının immün sistemi düzenleyici rolleri olduğu bilinmektedir. Bu hormonların SLE insidansı ve ciddiyeti üzerine etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur (38). Östrojen içeren kontraseptif ilaç kullanan kadınların

SLE geliştirme riski %50 civarında artmıştır. Ayrıca erken menarş ve postmenopozal dönemde östrojen kullananlarda da risk artmaktadır (39). Ek olarak Klinefelter Sendromlu (hipergonadotropik hipogonadizmle karakterize) bireyler SLE gelişimine yatkınlık göstermektedir (6). Tüm bunlar hastalığa yatkınlıkta cinsiyet hormonlarının rolüne işaret etmektedir.

### 2.2.7 ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Enfeksiyöz ajanlar, moleküler benzerlik yoluyla spesifik yanıtlar oluşturup immün regülasyonu bozabilir. Diyet ise inflamatuvar mediatörlerin salınımını sağlayabilir. Bir diğer çevresel tetikleyici olarak toksinler ve ilaçlar, vücudun kendi antijenlerine karşı hücreyel yanıtsızlığı bozabilir. Fiziksel ve kimyasal ajanlar inflamasyon oluşturabilir, hücreyel apoptozu uyarabilir ve doku hasarı oluşturabilir [21]. SLE ile ilişkili olabilecek çevresel faktörler şunlardır:

- Aromatik aminler, hidrazinler
- İlaçlar (prokainamid, hidralazin, klorpromazin, isoniazid, fenitoin, penisilamin)
- Sigara
- Ultraviyole (UV )
- Hormonlar ve ekzojen estrojenler (hormon replasman tedavisi, oral kontraseptifler, prenatal östrojen maruziyeti)
- Diyet faktörleri (doymuş yağların aşın alımı, L-canavanin)
- İnfeksiyöz ajanlar (bakteriyel DNA/endotoksinler, retrovirüsler)

Güneş ışığı maruziyeti, kutanöz ve sistemik lupusu uyardığı iyi bilinen bir çevresel faktördür. Özellikle UV B, çoğu SLE hastasında önemli bir tetikleyicidir. Son çalışmalarda UV ışığının keratinositlerde apoptozisi indüklediği, nükleer ve sitoplazmik antijen içeren kümeler oluşturduğu gösterilmiştir [40, 41]. Böylece öz antijenlere maruz kalınmakta ve otoimmünite provoke edilmektedir. Virüsler gibi enfeksiyöz ajanlar, teorik olarak B hücre aktivasyonu ve otoantikör salınımı ile doku hasarı oluşturabilir. Ayrıca moleküler benzerlik ile hastalığı tetikleyerek SLE' yi başlatabilir veya alevlendirebilir. Ancak henüz SLE hastalarında viral enfeksiyona dair ipuçları gösterilememiştir [42].

Özet olarak; birçok gen SLE gelişimine yatkınlık oluşturur. Cinsiyetin, hormonların ve immün regülasyonda bozukluğun etkileşimi sonucu apoptotik hücrelerin ve immün komplekslerin temizlenmesinde yetersizlik oluşur. Böylece lupusa duyarlılık artar. İmmün tolerans kaybı, artmış antijenik yük, aşın T hücre yardımı, defektif B hücre supresyonu ve Th 1'den Th 2'ye kayma sonucu sitokin dengesinin bozulması, B hücre hiperaktivitesi ve patojenik otoantikörlerin üretimi etiyopatogenezde rol almaktadır. Buna ek olarak muhtemelen hastalığın başlangıcı için çevresel faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır [21].

## **2.3 SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSTA KLİNİK**

### **2.3.1 KONSTITÜSYONEL SEMPTOMLAR**

Ateş, kilo kaybı, güçsüzlük gibi genel şikâyetler SLE' de gözlenen nonspesifik bulgulardır. Ateş, aktif hastalığa bağlı olabileceği gibi infeksiyonlarla da ilişkili olabilir. SLE' de hastalığın kendisine bağlı ateşin polimorfonükleer lökosit, monosit ve makrofajlardan salınan interlökin (IL-) 1, 2, 6'ya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kilo kaybı ise yapılan çalışmalara göre % 9 ile % 71 oranında saptanmıştır. Kilo alınması ise; genellikle nefrotik sendrom, asit, kullanılan trisiklik antidepresan ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilmektedir [43]. Keyifsizlik hissi ve yorgunluk, genellikle hastalığın aktif olduğu dönemde gözlenir. Hastalar, genellikle kendilerini yorgun hissederler. Ateş, anemi, inflamasyon yanında depresyon, fibromiyalji, emosyonel stresler bu duruma neden olabilir [43].

### **2.3.2 MUKOKUTANÖZ TUTULUM**

Hastalığın herhangi bir döneminde, geçici süre de olsa cilt tutulumu hastaların %80'den fazla kısmında gözlenir [44]. Cilt muayenesinde malar raş, diskoid raş, Raynaud fenomeni, periungual eritem, akral siyanoz, livedo retikularis varlığı özellikle incelenmelidir. Gövde ve ekstremiteler de makülopapüler döküntüler açısından incelenmelidir. SLE'de en sık görülen lezyonlar; % 40 oranında malar raş, % 24 oranında alopesi, % 19 oranında oral ülserlerdir.

Malar raş; burun kökünde ve yanaklarda kaşıntısız, ağrısız makülopapüler lezyonlardır. Genellikle güneş ışığına duyarlıdırlar (fotosensitiv), UV ışın maruziyeti sonrasında

oluşurlar ve nazolabial olukları tutmamasıyla yüzdeki diğer eritemli döküntülerden ayrılırlar. Güneş ışınlarından korunulduğunda saatlar veya günler içinde kendiliğinden düzelme gösterirler ve ayırıcı tanısında özellikle rosea olmak üzere seboreik-atopik veya kontakt dermatit, flushing, tinea facii, erizipel ve dermatomiyozit akılda tutulmalıdır.

Diskoid lezyonlar; hafifçe yüksek, eritematöz kenarlı, iyi sınırlı ve yuvarlak plak şeklinde lezyonlardır. Bu lezyonlar periferden başlayarak yavaş iyileşirler ve sonuçta tüm dermal çıkıntılarının kalıcı olarak hasar gördüğü telenjiektazi, hipopigmente veya hiperpigmentasyonun eşlik edebildiği atrofik lezyonlar olarak izlenirler. Hastalarda genellikle saçlı deri, yüz, kulak gibi bölgelerde ve %25 oranında görülür, alopesi ile alakalı olabilirler [45]. Diskoid LE lezyonları sistemik hastalık olmadan da ortaya çıkabilmektedir. Yalnızca diskoid lezyonların görüldüğü diskoid lupus hastalarında takiplerde %5-10 gibi düşük oranlarda sistemik lupus eritematozus gelişebilmektedir [46].

Subakut kutanöz lupus eritematozus (SCLE), güneş gören alanlarda eritematöz plak veya psöriazise çok benzeyen pullanma eğilimi gösteren kırmızı, yama tarzında lezyonlardır [1]. Hastaların yaklaşık olarak %50'sinde SLE izlenirken, SLE'li hastaların ancak %10'luk kısmında bu tür lezyonlar görülmektedir [47]. Bu belirtilere sahip olgular ileri derecede ışığa duyarlıdırlar, fotosensitivite SLE hastalarına oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. Sitopeni, serozit ve ANA pozitifliği bu hastalarda belirgin olarak düşük izlenir ancak çoğu olgu Ro antikorlarına (Ss-A) sahiptir [48].

Mukozal ülserasyonlar; genellikle bukkal mukozada veya üst damakta görülen etrafı parlak kırmızı, ortası soluk, mum alevi şeklindeki ülserasyonlar olup SLE sınıflama kriterlerinden biridir. Hastalık aktivitesi ile ilişkisiz, SLE'nin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilen ağrısız lezyonlardır [1]. Nazal ülserler takiplerde görülebilen, bilateral ve hastalık aktivitesi ile paralel çıkma eğilimi gösteren, alt nazal mukazayı tutan mukozal lezyonlardır [1]. Vaskülit lezyonları SLE'li hastalarda sık görülmekle birlikte, çoğunlukla antifosfolipid antikorlarının varlığı ile ilişkilidir. Vaskülitik lezyonlar, tırnak yataklarında arteriolar spazm veya infarktüs, telenjiektazi, livedo retikularis, ekstremitelerde görülen peteşial, purpurik veya ürtikeryal lezyonlar şeklinde görülebilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde bu lezyonlar hastalığın herhangi bir aşamasında izlenebilmektedir. Vaskülitik

lezyonlar içinde en sık görülen hastaların yaklaşık %15' inde görülen ürtikeryal vaskülitir [49].

Raynaud fenomeni SLE' li hastalarda görülen vazospastik bir durumdur. Hastaların yaklaşık %15 ile 30' unda hastalığın herhangi bir döneminde izlenebilir [50]. Hastaların genellikle tırnak yataklarında, el veya ayak parmaklarında beyazlaşma şeklinde seyreden ağrılı vazospazmdir [51].

### **2.3.3 KAS İSKELET SİSTEMİ TUTULUMU**

SLE' li hastalarda kas iskelet tutulumu hastanın tıbbi merkeze başvurarak tanı almasını sağlayan temel tutulumlardandır. Artralji, artrit, miyopati ve avasküler nekroz en sık görülen bulgulardır. Osteoporoz ise hastalığın takibi sırasında ve daha çok glukokortikoid tedaviye sekonder gelişen bir tablodur.

Artrit ve artralji; hastaların yaklaşık %95' ten fazlasında izlenmektedir ve yaklaşık %50 hastada başlangıç şikâyetleri arasında yer almaktadır [51, 52]. Simetrik ve poliartiküler tutulum şeklinde en sık interkarpal eklemleri, proksimal interfalangial (PIF) eklemleri ve diz eklemlerini etkiler. Eklemlerde hassasiyet ve yumuşak doku şişliği ile karakterizedir. Romatoid artrit farklı olarak eroziv değildir. Ancak gidişata bağlı olarak erozivleşme ihtimali vardır. Artrit ve artralji gezevidir ve 24–48 saatte düzelir. El ve ayaklarda deformiteler ise %10 oranında saptanır [53]. Yapılan bazı çalışmalarda anti-CCP pozitifliği olan hastalarda artritin erozivleşme ihtimalinin anti-CCP negatif hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir[54-61 ]. SLE hastalarının %15' inde el bileğinde karpal instabilite görülür. Bu durum skafoid kemik ile lunat ve diğer karpal kemikler arasındaki mesafenin (3mm) fazla olmasıdır [62]. SLE' de monoartikuler tutulum söz konusu ise, mutlaka septik artrit düşünülmelidir. Sinovyal sıvı analizi, ayırıcı tanıda faydalı olur. Osteonekroz veya avasküler nekroz ( AVN); SLE' li hastalarda %5 ile %30 oranlarında bildirilmiştir [63] ve sıklıkla ağırlık taşıyan eklemleri etkilemektedir. En sık femur başı olmak üzere humerus başı, femoral kondil, tibial plato tutulmaktadır [1, 62, 64]. AVN sıklıkla bilateraldir. Genelde steroid kullanımına sekonder gelişir, diğer nedenler Raynaud fenomeni, küçük damar vaskülit ve yağ embolisidir. Osteonekroz, kortikosteroid kullanımından kısa süre sonra ve çoğunlukla da ilk 1-2 ay içinde gelişmektedir [65]. Direkt radyografi genellikle erken AVN' de normaldir, geç değişiklik olarak kemikte skleroz,



irreversibl eklem hasarını gösterebilir. Prospektif çalışmalar MRG' nin erken AVN tanısında radyografi ve sintigrafiden daha üstün olduğunu göstermiştir ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi alan asemptomatik SLE hastalarında osteonekrozu saptamak için MRG kullanılmıştır [63, 66]. Osteoporoz ve osteopeni; SLE'li hastalarda kırıklar ortaya çıkana kadar asemptomatiktir. Hastalarda trabeküler kemikler (vertebra ve kaburga kemikleri gibi) kortikal kemiklere göre daha fazla etkilenmektedir [67]. Kadın hastalar üzerinde yapılan prospektif çalışmalarda, osteoporoz ve osteopeni saptanan SLE' li hastalardaki geleneksel risk faktörlerinin (yaş, menopoz, sigara içme gibi) yanında, artmış renal ve iç organ tutulumunun olması, immunosupresif tedavilerin kullanılması, hastaların güneş ışığından korunmasına sekonder D vitamin eksikliğinin gelişmesi, erken over yetersizliklerinin oluşması osteoporoz riskini artırır [68, 69]. Çalışmalarda düşük mineral dansitesi ile hastalık aktivitesi ve kortikosteroid kullanımı arasında ilişki bulunamamış ve bu durum başka çalışmalarda da desteklenmiştir [70, 71]. Bu çalışmalarda osteoporoz sıklığı %18 ve osteopeni sıklığı %49 olarak saptanmıştır [70]. SLE' li hastalarda yapılan çalışmalarda fraktür riskinin normal popülasyona göre 5 kat arttığı saptanmıştır. Kırık riskini artıran faktörler; tanı anında ileri yaşta olma, uzun süreli glukokortikoid tedavi kullanımı, uzun hastalık süresi, erken menopoz ve daha az olarak da oral kontraseptiflerin kullanımı olarak düşünülmüştür [72]. Antifosfolipid antikorlarının varlığının da fraktür riskini artırabileceği düşünülmüştür. Vertebra fraktürleri, SLE' li hastaların %20'inde saptanmış olup daha çok erkek cinsiyet ve intravenöz metilprednizon kullanımı ile ilişkilendirilmiştir [73].

SLE' li hastalarda myalji ve kas güçsüzlüğü şikâyetleri %70 oranında gözlenir fakat ciddi kas güçsüzlüğü, atrofi veya myozit hastaların ancak %7 ile 15' inde izlenmektedir [74]. Bu şikâyetler hastalığa bağlı olabileceği gibi hastalığın tedavisinde kullanılan glukokortikoid ve antimalaryal tedavi ile ilgili de olabilmektedir [75]. Tedavi ile ilgili kas problemleri SLE'ye bağlı tutulumdan kolaylıkla ayrılabilir. Tedaviye bağlı myopati veya myozitte bazı hastalarda serum LDH düzeyi yüksek olmasına karşın serum kreatinin kinaz (CK) ve/veya aldolaz düzeyleri normal sınırdadır [76]. Kas biyopsisi yapıldığında vakuolizasyonda artma izlenirken inflamasyon bulguları izlenmemektedir [74]. Fibromyalji %20-30 oranında izlenmektedir [77]. SLE' li hastalarda; kortikosteroid ve vaskülopatiye sekonder septik artrit ve osteomyelit gelişebilir. Steroid tedavisi enfeksiyonu maskeler ve hastalık kronikleşebilir [62, 70].

### 2.3.4 BÖBREK TUTULUMU

SLE olgularının ortalama %50 lik kısmında görülen böbrek tutulumu daha çok hastalığın ilk yıllarında gelişmektedir [10] ve uygun tedavi ile hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları % 46 ile 95 arasındadır [78]. Amerika’ da yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet, Asya, Afrika ve İspanyol kökenli olmak, tanı yaşının 33 yaşın altında olması renal tutulum için önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir [78]. Aynı zamanda Asyalılarda, Afrika kökenli Amerikalılarda ve İspanyollarda lupus nefriti daha ciddi seyrederek [78, 79].

Böbrek tutulumu olan hastalar farklı klinik ve laboratuvar bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir. Hastalarda normal böbrek fonksiyonuna eşlik eden mikroskopik hematüri ve/veya asemptomatik proteinüriden ciddi seyirli nefrotik sendrom ve/veya akut böbrek yetmezliğine kadar değişik tablolar izlenebilmektedir. İdrar sediment incelemesinde büyük büyütme ile her alanda 5 veya üzerinde eritrosit veya lökosit görülmesi, günde 0.5 gr’ dan fazla proteinüri, silendirüri ve üre-kreatinin yükseklikleri hastada böbrek tutulumunu düşündürülen bulgulardır [80]. Takipte yeni gelişen hipertansiyon ve/veya noktüri öyküsü varsa böbrek tutulumu açısından dikkatli olunmalıdır.

Lupusa bağlı böbrek tutulumu immünkompleks ilişkili glomerüler hastalık olabileceği gibi vaskülopati ve tübulointertisyel hastalık şeklinde de görülebilmektedir [80]. Glomerüler hasarlanmanın patogeneğinde, anti- ds DNA antikorlarının glomerülde immün kompleks yaparak çökmesi en iyi bilinen neden olmakla birlikte [81], anti-ds DNA antikorlarının mezenşial hücrelere direk olarak bağlanarak orada inflamatuvar yanıtı başlatması [82], C1q’ya karşı gelişen antikorların immün kompleks temizlenmesini bozması bilinen diğer nedenler arasında gösterilmektedir [83]. Kompleman düşüklüğü ile birlikte yüksek titrede anti-ds DNA antikorları olan olgular glomerülo nefrit açısından risklidir ve takiplerine özellikle dikkat edilmelidir. LUMINA çalışmasında hastalarda İspanyol ve Afrika kökenli olma, yüksek anti-ds DNA düzeyleri, anti-RNP pozitif olması, yüksek SLAM skoruna sahip olma nefrit gelişimi için önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur [79].

Lupus nefriti klinik olarak değerlendirildiğinde beş grup şeklinde ayırt edilebilir; sessiz nefrit, hızlı ilerleyen glomerulonefrit, ılımlı seyirli ancak aktif bulgularla seyreden nefrit, nefrotik sendrom ve son olarak da normal idrar sedimenti ile giden ilerleyici renal

bozukluktur. Son tip genellikle hipertansiyon veya glomeruloskleroza ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) bağlı oluşabilmektedir. Standart renal biyopsi endikasyonları; idrar incelemesinde gomerüler hematüri ve hücre örneklerinin görülmesi, günde 0.5-1 gr/gün proteinürinin eşlik ettiği glomerüler hematüri, glomerüler hematüri ile birlikte özellikle düşük C3 düzeyi ve/veya anti-ds DNA antikörlerinin eşlik ettiği 0.3-0.5 gr/günden az proteinüri, günde 1-2 gr/günden fazla proteinürinin olmasıdır [10]. Kronik aktif nefriti veya hızlı ilerleyen glomerulonefriti olan olgularda biopside genellikle fokal veya diffüz proliferatif glomerulonefrit saptanmaktadır. Bu grup mortalitesi ve morbitidesi en fazla olan gruptur. Nefrotik sendromlu vakaların çoğu membranöz glomerulonefrittir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) histopatolojik sınıflamasında (**Tablo 2**);

**Sınıf I** : Minimal mezengial lupus nefriti

**Sınıf II** : Mezengial proliferatif lupus nefriti

**Sınıf III** : Fokal proliferatif lupus nefriti

**Sınıf IV** : Diffüz proliferatif lupus nefriti

**Sınıf V** : Membranöz lupus nefriti

**Sınıf VI** : Sklerozan lupus nefriti

**Tablo 2:** Lupus Nefriti Sınıflaması ve Patolojik Özellikleri

<b>Sınıf 1 Lupus Nefriti</b> (Minimal mezengial LN)	Işık mikroskopi bulguları normal, immunfloresan(IF) boyamada mezengial immundepozitler vardır.
<b>Sınıf 2 Lupus Nefriti</b> (Mezengioproliferatif LN)	Işık mikroskopunda; az miktarda mezengial hipersellülarite ile mezengial matriks genişlemesi ve immun depozitler Elektron mikroskopisi veya IF da az miktarda subendotelial veya subepitelial depozitler görülür
<b>Sınıf 3 Lupus Nefriti</b> (Fokal proliferatif LN)	Glomerullardan %50 sinden azını etkiler, tipik fokal subendotelial immün depozitler görülür, glomerullarda aktif veya inaktif segmental veya global endokapiller veya ekstrakapiller glomerulonefrit görülmemiştir.

<b>Sınıf 4 Lupus Nefriti (Diffuz proliferatif LN)</b>	Glomerullardan %50 sinden fazlasında aktif veya inaktif segmental veya global endokapiller veya ekstrakapiller, tipik olarak subendotelial immun depositlerin izlendiği ve mezengial değişikliklerin eşlik edebildiği glomerulonefrit izlenir. Diffüz segmental glomerulonefrit(4-S): Segmental tutulumun izlendiği tip Diffüz global glomerulonefrit(4-G): Global tutulumun izlendiği tip
<b>Sınıf 5 Lupus Nefriti (Membranöz LN)</b>	Global veya segmental subepitelial immun depositler veya ışık mikroskopisinde onların morfolojik şekilleri izlenir. Sınıf 3 ve Sınıf 4 Lupus Nefritlerinin kombinasyonları şeklinde de ortaya çıkabilir. Mikroskopik incelemede ilerlemiş sklerotik lezyonlar izlenebilir.
<b>Sınıf 6 Lupus Nefriti (Sklerozan LN)</b>	Glomerullerin %90' dan fazlasında ilerlemiş ve aktivite bulgularının izlenmediği global skleroz izlenmektedir.

Weening JJ ve et al; *The clasificationog Glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revised J. Am Soc. Nephrol 15:241, 2004*

Sınıf I ve sınıf II lupus nefritlerinde prognoz diğerlerine nazaran daha iyidir [83]. Sınıf IV lupus nefriti (yaklaşık %40) en sık görülen glomerulonefrit olup prognozu da en kötü olan nefrit tipidir. Bunu %25 oranla sınıf III lupus nefriti ve %15 oranla da sınıf V lupus nefriti izlemektedir [10]. Lupusun membranöz glomerulonefriti (GN) diğer membranöz nefritlere göre tedaviye daha dirençlidir ve tedavi yanıtları orta derecededir [83]. Prognozu proteinüri seviyesine bağlıdır. Tanı anında orta dereceli proteinüri olması tedaviye yanıtın daha iyi olacağını gösterirken, nefrotik düzeyde proteinüri ile birlikte kronik ödem varlığı prognozun daha kötü olacağına işaret eder. Böbrek biyopsisinde histopatolojik tip kadar aktivite ve kronisite bulguları da tedavinin düzenlenmesinde önemlidir [10]. Biyopside aktivite bulguları; hücresel proliferasyon, fibrinoid nekroz, hiyalen trombüsler, hücresel kresentler, intertisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu, glomerülde lökosit infiltrasyonudur [80]. Kronisite bulguları ise; glomeruler skleroz, tübüler atrofi, fibroz kresentler, intertisyel fibrozu içermektedir. Aktivite bulguları tedaviden göreceği faydanın daha iyi olacağını gösterirken, kronisite bulguları çoğunlukla geri dönüşümsüzdür. Kronisite bulguları olmayan vakalar steroid tedavisinden en çok fayda gören vakalardır. Orta derecede kronisite bulguları olanlar ise mutlaka sitotoksik tedavi (çoğunlukla siklofosamid) verilmesi gereken vakalardır [80]. Lupus nefriti aktivasyonu ve/veya

izleminde kullanılacak serolojik testler; anti-ds DNA ile C3 ve C4 düzeyleridir [32]. Anti-ds DNA titresinde artış, lupus nefriti alevlenmesi açısından önemlidir [10].

Lupus nefritli hastalarda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmesi açısından prognostik faktörler renal ve non-renal olarak ikiye ayrılır [85]. Böbrek dışı faktörler: Erkek cinsiyet, eş zamanlı anemi, trombositopeni ve/veya lökopeni gibi hematolojik tutulumların olması [84], tanı anında yaşın 24' ün altında olması, tedaviye rağmen kompleman (C3, C4, CH50) seviyelerinin düşük olması ve/veya ds DNA antikor düzeylerinin yüksek olması [85, 86], antifosfolipid antikorlarının pozitif olması ve sosyoekonomik gelir düzeyinin düşüklüğü olarak sayılabilir [87]. Böbrek kaynaklı faktörler: Renal tutulumun şiddetli seyretmesi, glomerülün %50'den fazlasında kresent olması, yüksek kronisite indeksi olması, immunsupresif tedaviye başlama zamanının geçikmesi [88, 89], tedaviye rağmen iyi yanıt alınamaması, renal tutulumun alevlenmesi (alevlenme tipi de önemli) [89, 90], tedaviden sonraki 1 yıl içinde proteinüri düzeyinde değişiklikler olarak sayılabilir [91]. Renal tutulumlu hastalarda tedavi ile remisyonun elde edilememesi son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemede belki de en önemli faktördür [83]. Remisyonun başarılacağını gösteren faktörler; düşük bazal proteinüri olması, normal kreatinin seviyeleri, beyaz ırktan olma, lupusun başlangıç yaşının ileri yaş olması, lupus nefriti tanısı konulduktan sonraki 3 ay içinde uygun tedaviye başlamaktır [84]. Tedavi ile remisyon sağlanan hastalarda relaps olacağını gösteren risk faktörleri ise inkomplet remisyon, beyaz ırk dışında olma, tekrarlanan biyopsilerde histolojik aktivite bulgularının görülmesi, hipertansiyon, persistant düşük kompleman düzeyleri ile yüksek anti-ds DNA düzeyleridir [90, 92].

### 2.3.5 NÖROPSİKİYATRİK TUTULUM

Nöropsikiyatrik sistem tutulumu (NPSLE) SLE' li hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir [10]. Nöropsikiyatrik şikâyetlerin SLE' li hastalarda görülme sıklığının hastalığın başlangıcında veya takibinde %10 ile %80 oranında olduğu bildirilmiştir. Şikâyetler primer hastalığın kendisine bağlı olabileceği gibi sekonder olarak da hastalığın komplikasyonlarına (hipertansiyon, enfeksiyonlar, organ yetmezliklerine ikincil gelişen metabolik komplikasyonlar vs) veya kullanılan tedavilere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (**Tablo 3**).

**Tablo 3:** Amerikan Romatoloji Derneğince(ACR) Nöropsikiyatrik Tutulumların Sınıflaması

<b>SANTRAL SİNİR SİSTEMİ</b>	<b>PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ</b>
Baş ağrısı (Migren ve bening intrakranyal hipertansiyon dahil)	Gullian- Barre sendromu
Hareket bozuklukları (Korea)	Mononöropati, tek ya da multipleks
Nöbetler	Polinöropati
Demiyelinizan sendrom	Miyastenia Gravis
Akut konfüzyonel durum	Otonom nöropati
Anksiyete bozukluğu	Kranyal nöropati
Aseptik menenjit	Pleksipati
SVO	
Miyelopati	
Psikoz	
Duygu durum bozuklukları	
Bilişsel disfonksiyon	

Nörolojik sistem tutulumunun patolojisinde daha önceleri vaskülitten şüphelenmesine karşın yapılan otopsi çalışmalarında vaskülitin nadir sebeplerden biri olduğu görülmüştür [98]. Patogeneizde vaskülopati ile antikorların ve inflamatuvar mediatörlerin belirgin rol oynadığı düşünülmektedir. Otopsi serilerlerinde çoğu hastada daha çok küçük ve orta boy vasküler yapıların etkilendiği, perivasküler mononükleer hücrelerin izlendiği ancak fibrinoid nekroz gibi yapısal hasarların olmadığı vaskülopati izlenmiştir [99]. Patolojide inflamasyon mediatörlerinin intraserebral sıvıda artmasının da rol oynadığı düşünülerek yapılan çalışmalarda intrakranial veya intratekal sıvı incelemelerinde artmış IL-6, IFN-alfa, IL-10, IL-8 ve TNF-alfa düzeyleri saptanmış ve bu mediatör düzeylerindeki artış ile nöbet ve psikoz arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [100-102]. Patolojide rol oynadığı düşünülen belli başlı antikorlar ise; anti nöronal antikorlar, anti- gangliyozyd antikor, anti- RNP, glutamat reseptör antikor, anti- DNA antikor, anti-ribozomal antikor, anti B2 glikoprotein 1 antikor, antiprotrombin ve lupus antikoagulanıdır.

En sık görülen nörolojik tutulum şekilleri; bilişsel fonksiyonlarda bozulma, inme, nöbet, başağrısı ve periferik nöropatilerdir. Bilişsel disfonksiyon hastalarda hafızada zayıflama,

karar verme ve düşünme yeteneğinde bozulma şeklindedir ve yapılan çalışmalarda %20 ile %80 oranında saptanmıştır, lenfositotoksik antikorlarla ilişkisi olduğunu öne süren çalışmalar vardır [103, 104].

Sistemik lupus eritematozus belirgin oranda artmış inme ve serebrovasküler olaylara bağlı erken ölüm riskine sahip bir hastalıktır [105]. SLE' li hastaların yaklaşık %8' inde klinik olarak ciddi inme saptanmıştır [105, 106]. Yapılan bir çalışmada yaş ve cinsiyet açısından eş olan kontrol grubu ve SLE hastaları karşılaştırıldığında SLE hastalığının inme için artmış risk meydana getirdiği gözlenmiştir [107]. SLE hastalarında inme genellikle ciddi seyirlidir. Sıklıkla hastalığın ilk yıllarında ortaya çıkmakta ve sonraki 5 yıl içinde tekrarlama eğilimi göstermektedir. Hastalarda inme ile diğer trombotik olaylar ve antifosfolipid antikorları arasında sıkı ilişki saptanmıştır. SLE' li hastalarda; bazal hastalık aktivitesi, kronik steroid tedavisine sekonder artmış hipertansiyon ve ateroskleroz, artmış plazma homosistein düzeyi, enfeksiyonlar, kalp kapak hastalıkları da inme riskinin artmasında rol oynamaktadır [108-110]. Hastalarda intraserebral veya subaraknoid kanamaya bağlı inmeler de görülebilmektedir. [107]. Santral sinir sistemi (CNS) vaskülit genellikle aktif lupus hastalarında ciddi başağrısı, konfüzyon, nöbet ya da koma şeklinde görülebilmektedir. Başağrısı hastaların pek çoğunda görülmekle birlikte izole başağrısı ile SLE arasında ilişki gösterilememiştir.

SLE' li hastalarda jeneralize ya da parsiyel nöbetler izlenmektedir ve sıklığı hastalarda %10-20 oranındadır [111-113]. Nöbetler hastanın tanı almasını sağlayan ilk şikâyetler olabileceği gibi hastalığın takibinde de ortaya çıkabilmektedir. Nöbetlerle anti-Sm antikorları, anti fosfolipid antikor sendromu (AFAS) hastanın ek diğer nöropsikiyatrik semptomlarının olması ve yüksek hastalık aktivitesi ilişkilendirilmiştir [112, 114]. Nöbet etiyojisinde hastalığın kendisi dışında üremi gibi metabolik bozukluklar, hipertansiyon, enfeksiyonlar, tümör, kafa travması, inme, hastanın kullandığı ilaçları bırakması, ilaç intoksikasyonu (yüksek doz antimalaryal ilaç, nitrojen mustard vs) gibi nedenlerin de rol oynayabileceği unutulmamalıdır [110, 113,115]. Nöbetler genç ve yüksek hastalık aktivitesi olan SLE' li hastalarda daha erken ortaya çıkabilmektedir. Hastalık aktivitesi yüksek, antifosfolipid antikorları pozitif, daha önce inme geçirmiş hastalar tekrarlama eğilimi göstermektedir [111,112]. Anti- La (Ss-B) antikorlarının pozitif olması ve tedavide antimalaryal ilaç kullanımının nöbet görülme sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar da

vardır [116, 117]. Psikiyatrik tutulum şekilleri; anksiyete, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, duygu durum bozukluğu ve psikozdur.

Hastaların %10-15 inde rastlanan periferik nöropatinin büyük olasılıkla sinirleri besleyen küçük arteriyollerin vaskülopatisine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Genellikle orta şiddetli, asimetric ve duyuusal sinirlerin ön planda tutulduğu, birden fazla sinirin etkilendiği (polinöropati veya mononöritis multipleks şeklinde) nöropati şeklindedir. Nöropatiler hastalığın erken dönemlerinde izlenmezler. Otonom nöropati, inflamatuvar poliradikülönöropati şeklinde tutulumlar da bildirilmiştir [118, 119].

Kraniyal nöropatiler, hareket bozuklukları, göz tutulumu, menenjit ve transvers myelit daha nadir görülen tutulum şekilleridir [32]. Hareket bozuklukları hastaların %5'ten az kısmında görülür. İzole olarak görülmez, genellikle aktif hastalığın ve organik beyin tutulumunun olduğu durumlara eşlik eder. Kranial sinir tutulumları diğer hastalık tutulumlarına eşlik eder. Optik nöropati sıklıkla bilateral olarak görülür. Nadir olmasına karşın kraniyal nöropatiler görüldüğünde inme, menenjit ve multipl skleroz ile ayırıcı tanıları yapılmalıdır [119]. Menenjit olguları enfeksiyona bağlı olabileceği gibi kullanılan ilaçlara sekonder aseptik menenjit (özellikle azatioprin ve NSAİİ) şeklinde de görülebilmektedir.

### **2.3.6 KALP-DAMAR SİSTEMİ TUTULUMU**

Kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz SLE'de mortalite ve morbiditede büyük rol oynayan faktörler arasındadır [10]. Kardiyak tutulum perikard, myokard, iletim sistemi, kalp kapakları gibi kalbin herhangi bir komponentinde olabilir [10]. SLE' li hastalarda perikardiyal tutulum ekokardiyografi ile en sık rastlanan kardiyak tutulum şeklidir ve hastalarda semptomatik kardiyak tutulumun en sık sebebidir [115]. Perikardiyal tamponad nadirdir, hafif ya da orta dereceli asemptomatik effüzyonun izlendiği tutulum genellikle plörezi, plevral effüzyonlarla birlikte yaygın serozit şeklinde aktif hastalık sırasında saptanmaktadır [115-117]. Perikardiyal sıvı incelendiğinde plevral effüzyonda da izlenen antinükleer antikorlar (ANA), patolojik hücre içerikleri (LE hücreleri), düşük komponent düzeyleri ve immunkompleksler, düşük glukoz düzeyi ile değişken protein düzeyleri saptanmaktadır. Semptomatik perikardit genellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara



özellikle de indometasine iyi yanıt vermektedir, yanıtız hastalar glukokortikoidler ile tedavi edilmektedir [118].

Myokardit nadir görülür fakat en ciddi kardiyak tutulumlardandır. Hastalarda görülme sıklığı değişik çalışmalarda %8 ile %25 oranındadır, genellikle aktif hastalık sırasında gözlenmektedir. Hastalarda vücut ısısı ile uyumsuz taşikardi olduğunda, elektrokardiyografide ST ve T dalgası anormallikleri izlendiğinde veya açıklanamayan kardiyomegali olduğunda myokarditten şüphelenilmelidir. Miyokard tutulumunun yapılan bazı çalışmalarda anti ribonükleoprotein (RNP) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [119]. Afrika kökenli Amerikalılarda myokardit prevalansının İspanyol ve beyaz hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür [120]. Kapak tutulumu SLE'nin sık görülen kalp tutulumlarındanır. En sık görülen tutulum şekli diffüz kapak kalınlaşması şeklindeir ve sıklıkla mitral ve aort kapakları tutulmaktadır [121]. Daha az sıklıkla, kalp kapaklarında vejetasyonlar, regürjitasyon, nodüler lezyonlar ve stenotik lezyonlar izlenmektedir.

SLE' de Libman Sacks endokarditi denilen nonbakteriyal trombotik endokardit de görülebilir ve bu durum antifosfolipid antikoları ile ilişkilidir. Libman Sacks endokarditi; valvulit ile ilişkili olabilen, 1- 4 mm arasında değişen, steril granüler vejetasyonların izlendiği, tek veya multiple vejetasyonlarla karakterize atipik verrüköz endokardittir ve genellikle asemptomatiktir. Ancak verrüköz kapaklardan kalkan parçalar sistemik emboliye neden olabilir veya hasarlı kapakların üzerinde bakteriyal endokarditler gelişebilmektedir. Bakteriyal endokardit riski nedeniyle cerrahi operasyonlar öncesinde hastalara antibiyotik profilaksisi önerilmektedir.

Konjenital kalp bloğu; maternal anti-Ro/Ss-A ve anti-La/Ss-B antikoları varlığı ile ilişkili neonatal lupus sendromunun bir parçasıdır. Konjenital kalp bloğu gelişen infantların annelerinin bir kısmında SLE izlenmektedir. Bu annelerde asemptomatik olanlar olduğu gibi, Sjögren sendromu, undiferansiye bağ dokusu hastalığı da görülebilmektedir. Anti-Ro/Ss-A ve anti-La/Ss-B pozitif olan annelerin bebeklerinde konjenital kalp bloğu gelişme riski %3' tür. Bu sebeple gebe SLE hastalarında gebeliğin erken döneminde antikoların kontrol edilmesi önerilmektedir.

SLE' li hastalarda ateroskleroz multifaktöriyal bir problemdir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite gibi koroner arter hastalığının risk faktörleri, SLE' li hastalarda daha

sık görülür. SLE' li hastalarda koroner arter hastalığına bağlı mortalite oranı genel popülasyona göre 9 kat daha fazladır [122]. Ateroskleroz; endotelial yaralanma ve intraselüler kolesterol birikimi kadar sirkülasyondaki immünkompleksler, renal hastalığa sekonder hipertansiyon ve kortikosteroid kullanımına sekonder dislipoproteinemiye bağlı olarak daha hızlı seyredebilir [122- 124].

Tipik olarak, SLE hastalarında vaskülit 100 mikrometre çapından daha küçük damarları etkiler. Tutulum duvar kalınlaşması, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrinoid nekroz ile ilişkilidir [123], herhangi bir organı tutabilir ve iskemi ile sonuçlanır.

### **2.3.7 SOLUNUM SİSTEMİ TUTULUMU**

Solunum sisteminde SLE' nin en yaygın belirtisi plevral tutulumdur. Plöretik ağrı, plevral effüzyonun eşlik edip etmediğinden bağımsız olarak hastaların %45 ile 60' ında izlenmektedir [125]. Otopsi incelemelerinde plevral effüzyon oranı yaklaşık %93 iken, klinik olarak hastaların %50' sinde görülmektedir [126]. SLE' de plevral effüzyon genellikle küçük miktarlarda, bilateral ve eksüdatiftir. Plevral sıvı incelemesinde immün kompleksler, anti-ds DNA antikoları, lupus eritematozus hücreleri ile serum glukoz düzeyine göre daha düşük glukoz oranları izlenmektedir. Plevral tutulumlu SLE hastalarında non-streoid anti inflamatuvar ilaç tedavisine sıklıkla yanıt alınmaktadır.

SLE hastalarının %50' sinden fazlasında pulmoner hastalık gelişir. Pulmoner hemoraji, pnömoni, lupus pnömonisi en yaygın olanlardır [137]. Akut pnömoni hastaların %12' sinde meydana gelir. Bu hastalarda öksürük, dispne, ateş, nefes darlığı gibi nonspesifik solunum sistemi şikâyetleri gözlenir. Tipik olarak akciğer tabanında, unilateral veya bilateral yamalı konsolidasyon alanları mevcuttur. Alveolo-kapiller hasar sonrası ödem ve hemoraji gelişebilir. Plevral effüzyon sıklıkla eşlik eder [126]. Enfeksiyona bağlı gelişen fokal konsolidasyonun akut pnömoniden ayırt edilmesi zordur. Enfeksiyon ekarte edildikten sonra klinik ve laboratuvar değerlendirme yapılarak lupus pnömonisi tanısı konur. Akut alveolit tanısı BT' de buzlu cam görünümünün olması ve kortikosteroidlerle tedavi sonrası bu görünümün kaybolması ile konulur. Reverzibl olan pulmoner hasarlar tedavi edilmezse pulmoner fibrozis ve pulmoner hipertansiyon gelişebilir.

Kronik interstisyel pnömoni; SLE'li hastaların % 3 ile %13'ünde izlenen, ciddi kliniği olan ve akut pnömonin sekeli olabilen, pulmoner fibrozisle giden bir komplikasyondur. Hastalarda klasik olarak kronik interstisyel AC hastalığı şeklinde ortaya çıkabilir. Genellikle asemptomatik olmakla beraber semptomatik hale geldiğinde belirgin olan şikâyetleri; eforla artan nefes darlığı ve kuru öksürüktür. Yapılan bazı çalışmalarda asemptomatik olan hastalara solunum fonksiyon testleri (SFT) yapıldığında 2/3 ünde SFT'nin bozuk olduğu [125], yüksek rezolüsyonlu tomografi (HRCT) uygulandığında ise %70 oranında bulgular izlendiği gözlenmiştir [128]. İnce kesit BT interstisyel akciğer hastalığını ve göğüs radyografisinde görülmeyen lezyonları gösterir [126, 128].

Pulmoner alveoler hemoraji; SLE' nin nadir görülen ancak mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Mortalite oranları %50 ile %90 arasında değişmektedir [129]. İmmün mediatörlere, enfeksiyona, üremiye sekonder gelişebilmektedir. Göğüs radyografisinde özellikle alt zonlarda bilateral yamalı ve asiner opasiteler mevcuttur. Pulmoner hemoraji genellikle önceden tanı almış SLE hastalarında, özellikle anti-ds DNA titresi yüksekse ve aktif ekstrapulmoner hastalık varsa gözlenmektedir [130]. Ayırıcı tanıda enfeksiyon, pulmoner emboli, aspirasyon ve vaskülit akılda tutulmalıdır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon SLE' nin bir komplikasyonudur ve anti fosfolipid antikor sendromlu hastalarda daha yaygın görülür. Antifosfolipid antikor sendromlu SLE hastalarının %25' inde, kronik interstisyel akciğer hastalığına sekonder SLE hastalarının %14'ünde pulmoner arteriyel hipertansiyon görülür [131]. SLE'deki pulmoner hipertansiyon patogenezi kesin olarak bilinmemekle beraber tekrarlayan pulmoner emboli, vaskülopati ve parankimal hastalık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [126,131,132]. SLE'li hastalarda ciddi pulmoner hipertansiyon kliniği nadiren görülmektedir. SLE' li hastalarda pulmoner enfeksiyon riski genel popülasyona göre 3 kat daha yüksektir. Patogenezinde intrensek immunolojik anormallikler, patojene karşı naturel killer (NK) hücre aktivitesinde azalma ve immunsupresif tedavi bulunur [123,126]. SLE hastalarında sekresyonun zayıf klirensi ve staz, altta yatan parankimal hastalık ve solunum kaslarının zayıflığı, atelektazi, solunum yolları enfeksiyonlarına zemin hazırlar. SLE' li hastalarda pnömoni etkenleri Staphylococcus aureus, Mycobacterium türleri ve Pneumocystis carinii olabilir. Nocardia enfeksiyonunun prevalansı genel popülasyona oranla SLE' li hastalarda

oldukça yüksektir [126]. SLE hastalarında pulmoner tüberküloz prevalansı da yüksektir [133]. Tekrarlanan pulmoner enfeksiyonlar bronşektazi gelişimi riskini artırır.

### **2.3.8 GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU**

SLE, gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını tutabilir. Lupus hastalarının %1-25' inde özofagus tutulumu görülmektedir [134]. En sık rastlanan şikâyet disfajidir ve sıklıkla özofagus hipomobilitesine bağlıdır [134].

Özofagusun proksimal 1/3' ünde hipomotilite görülür ve reflü özofajit için predispozandır [135]. Çoğunlukla epizodik disfaji görülür. Özofagiyal dismotilitenin Raynaud fenomeni ve anti-RNP antikorlarının varlığıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [136]. Disfajisi olan çoğu hastada, atipik göğüs ağrısı ve gastroözofagial reflü şikayetleri izlenir. SLE' li hastalarda yapılan manometri çalışmalarında %32 oranında özofagus fonksiyon bozuklukları saptanmıştır[137].

SLE' li hastalarda diğer disfaji sebepleri; gastroözofagiyal reflü hastalığı, özofagus yapışiklikları, özofagiyal kandidiyazis, sitolomegalovirus enfeksiyonları (immunsupresif tedavi alan hastalarda) ve özofagus ülserleridir [138]. SLE' li hastalarda peptik ülser % 4-21 civarında görülmektedir [134]. Bu komplikasyon daha çok non steroid antiinflamatuvar ve/veya kortikosteroid tedavileri alan hastalarda görülmektedir [139, 140].

Hastalarda bulantı ve/veya kusmanın eşlik ettiği karın ağrısı yaklaşık % 30 oranında görülebilir[141, 142]. SLE ile ilişkili durumlar özellikle de akut mezenterik vaskülit, pankreatit, peritonit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır [142]. SLE vaskülopatisine bağlı iskemi her organı etkileyebilir. Ancak gastrointestinal sistemdeki iskemiden çoğunlukla süperiyor mezenterik arterin beslediği küçük çaplı damarların vaskülit sorumludur. SLE' li hastalarda karın ağrısı etiyolojisi araştırılırken akla gelmesi gereken bir durum da peritonittir. Peritonit, SLE' li hastalarda klinik olarak nadir olmasına karşın otopsi serilerinde %60-70 oranında geçirilmiş peritonite rastlanılmıştır[142]. Pankreatit, SLE hastalarının % 8-28' inde görülür. Fokal veya diffuz olabilir. SLE' deki pankreatit vaskülit, küçük pankreatik damarların iskemisi ve immün kompleks birikiminden kaynaklanabilir [138]. SLE olmayan immunsupresif hastalarda azatioprin ve glukokortikoid kullanımı ile pankreatit atağı arasında ilişkili bulunmuşken

SLE' li hastalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir [143]. Hastalarda tipik olarak karın ağrısı, bulantı, kusma ve serum amilaz düzeylerinde artış izlenir. Hemorajik pankreatit vakalarında obliteratif vasküler tromboza bağlı nekrotizan vaskülit gelişir ve bu vakalarda klinik daha gürültülü seyreder [144]. Kronik pankreatit yaygındır ve asemptomatik olabilir. SLE' de pankreatik disfonksiyon pankreastaki küçük damarları etkileyen kronik vaskülit ve tekrarlayan pankreatit epizodları ile ilişkilidir [146]. Duktal sistemdeki kalsiyum birikimi, pankreatik kanalda daralma ve genişleme pankreasta atrofi oluşturabilir.

Hastaların %50' sinde hepatomegali bildirilmiştir ancak sağ üst kadranda ağrısı nadirdir [146]. Karaciğer testlerinden AST, ALT, LDH ve ALP enzim yükseklikleri gözlemlenmektedir, bu durumun aktif lupusa veya NSAİİ kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür [10]. Lupoid hepatit, klinik ve serolojik olarak SLE olan hastalardaki otoimmün hepatittir. Otoimmün hepatit, SLE' li hastalarda çok nadir görülür. ANA hem otoimmün hepatit hem de lupoid hepatitte pozitifken, anti-ribosomal P protein antikorları lupoid hepatitte, anti mitokondrial antikor (AMA) ve anti-düz kas antikorları da otoimmün hepatitte pozitifdir [10].

Protein kaybettiren enteropati; SLE' li hastalarda az sayıda çalışmada bildirilen ve olgu olarak yayınlanan, daha çok genç bayan hastalarda görülen, ciddi ödem ve hipoalbuminemiyi izlendiği bir hastalıktır [147]. Glukokortikoid tedavisine iyi yanıt verdiği düşünülmektedir [148].

### **2.3.9 RETİKÜLOENDOTELYAL SİSTEM TUTULUMU**

Lenfadenopati, SLE hastalarının yaklaşık %40' ında hastalık başlangıcında veya takibinde ortaya çıkan, değişik boyutlarda olabilen, ağrısız ve yumuşak karakterde, bölgesel veya yaygın görülebilen lezyonlardır. En sık aksiller, servikal ve inguinal bölgede gözlenir [10]. SLE' li hastalarda hastalık aktivitesine eşlik etmeksizin lenf nodu boyutlarında belirgin artış olduğunda biyopsi yapılmalıdır.

Splenomegali hastaların %10 -%45' inde özellikle hastalık aktivitesi sırasında gözlenmektedir, sitopeniler ile ilişkisizdir [10]. Dalağın karakteristik histopatolojik görünümü periarteriyal fibrozis veya soğan kabuğu görünümü olup bu görüntü SLE için patognomiktir [10].

### 2.3.10 HEMATOLOJİK TUTULUM

Anemi, lökopeni veya lenfopeni ve trombositopeniyi içeren sitopeniler SLE' li hastalarda sıklıkla gözlenir ve hastalığın tanı kriterleri içerisinde yer alır. Sitopeniler hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara bağlı olabilir[10]. Anemi pek çok farklı sebebe bağlı olmakla birlikte en sık kronik inflamasyona bağlı kemik iliğinde eritrosit yapımının baskılanması sonucu gelişmektedir [149]. SLE' li hastaların yaklaşık %10' unda hemolitik anemi görülmektedir ve sıklıkla direkt Coombs testi pozitifdir [150]. Lökopeni hastalarda siktir, genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Lökopeni (<4000/ $\mu$ l) hastaların yaklaşık %50'sinde izlenir[153] ancak ciddi lökopeni (<500/ $\mu$ l) nadirdir[151].

Lenfopenili(<1500/ $\mu$ l) SLE hastalarının serumlarında bakılan sitotoksik lenfosit antikörlerinin lenfopeni ağırlaştıkça titresinin arttığı izlenmiştir [152]. Lenfopeninin diğer bir nedenin de periferel T hücrelerinin artmış Fas ekspresyonu sonucu apoptozise uğraması olduğu düşünülmüştür [152]. Nötropeni, kemik iliğinin immün mekanizmalarla baskılanması, kullanılan tedavilere veya hipersplenizme sekonder gelişebilir[153]. Orta dereceli trombositopeni (100.000-150.000/ $\mu$ l) hastaların yaklaşık %25-50'sinde gözlenirken, ciddi trombositopeni (<50.000/ $\mu$ l) %10' dan azında gözlenmektedir [150,153]. SLE' de trombositopeninin birçok sebebi vardır. En önemli sebebi, immün aracılı trombosit yıkımıdır. İmmunglobulinlerin trombositlere bağlanmasıyla dalakta trombositlerin yıkılması sonucunda idiopatik trombositopenik purpura (ITP) tablosu oluşur. ITP SLE'li hastalarda hastalığın ilk bulgusu olabileceği gibi hastalığın seyrinde de görülebilmektedir [10,154]. SLE' li hastalarda trombopoetine bağlanan bazı antikörler tanımlanmıştır ve bu antikör titrelerinin hastalardaki trombositopeni derinliği ile korele olduğu görülmüştür [155]. Trombositopeni ile beraber tromboembolik olaylara bağlı sekel mevcutsa, genellikle antifosfolipid sendromu akla gelmelidir.

### 2.3.11 GÖZ TUTULUMU

Nonspesifik konjunktivit ve sicca sendromu SLE'de sık görülür ve nadiren görmeyi tehlikeye sokar. Buna karşın optik nörit ve retinal vaskulit ciddi komplikasyonlardır ve günler haftalar içinde körlüğe sebep olabilir. Glukokortikoid tedavisine sekonder glokom veya katarakt gelişebilir [10].

## 2.4 SLE' DE LABORATUAR BULGULARI

Anemi, lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni SLE' nin sık görülen bulgularındandır. Anemi kronik hastalık, üremi, GİS' ten ilaçlara bağlı kronik kan kaybı, Coomb's pozitif veya negatif hemolitik anemiye bağlı olabilir. Lökopeni, genelde 2500-4000 /mm<sup>3</sup> arasındadır ve otoimmün lökopeni aktif hastalığa eşlik eder. Lökopeni, immün supresif tedavi veya enfeksiyonlara sekonder olabilir. Trombositopeni, izole veya sistemik hastalığın belirtisi olarak bulunabilir. İlaç ve enfeksiyonlar trombositopeni nedeni olarak mutlaka ekarte edilmelidir. Trombositopeni sonucu peteşi ve purpura gelişebilir. Aktif hastalık döneminde eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) sıklıkla yükselir. Kompleman düzeyleri özellikle C3 ve C4, immün komplekslerce kullanıma bağlı olarak aktif SLE' de azalmıştır ve özellikle nefritik aktiviteyi yansıtır [156]. SLE' de görülen bazı antikorlar belli hastalıklar için daha spesifiktir. Anti-ds DNA antikorlarının önceleri SLE hastalık aktivitesini yansıttığına inanılırken klinik tecrübeler DNA antikorları ve komplemanların klinik hastalık aktivitesinin optimum prediktörleri olmadığını belirtmektedir [157]. Anti-ds DNA sadece renal hastalık aktivitesiyle koreledir. Hastaların %5 'i ANA veya LE hücrelerini göstermez ve 'ANA negatif SLE' olarak adlandırılır. Bu hastalarda daha fazla cilt döküntüsü, fotosensitivite, Reynaud fenomeni ve serozit görülür. Bu hastaların bazılarında anti-Ro pozitifliği görülmüştür [158].

## 2.5 SLE' DE OTOANTİKORLAR

Otoantikör üretimi SLE' li hastalarda majör immünolojik bozukluklardan birisidir. Bu antikorlar hastanın kendi molekülüne (nükleus, sitoplazma, hücre membranı, koagülasyon faktörü veya immünglobulin) karşı direkt olarak etkilidir. Anti nükleer antikorlar (ANA) en karakteristik otoantikördür ve % 95' ten fazla hastada pozitifdir (186). Bugüne kadar SLE' nin organ veya doku tutulumları arasında üstünde en fazla çalışılan böbrek ve deridir. Bu dokularda inflamasyon, otoantikör ve kompleman birikimi mevcuttur. Özellikle lupus için yüksek derecede spesifik olan anti-ds DNA antikorlarının lupus patogenezinde önemi gösterilmiştir (159). Lupus hastalarının %60-70' inde pozitif saptanırken sağlıklı bireylerin ve diğer otoimmün hastalığı olanların ancak %0,5' inde pozitif saptanabilmektedir. Serumdaki anti-ds DNA düzeyi her hastada geçerli olmamakla birlikte hastalık aktivitesini yansıtabilmektedir. Klinik olarak sessiz dönemde olan ve yüksek anti-

ds DNA düzeyi olan bireylerin izleyen 5 yıl içinde %80 oranında klinik olarak aktiveşebildikleri saptanmıştır (160). Diskoid lupus hastalarında genellikle negatif veya düşük titrede antinükleer antikorları (ANA), nadir olarak da anti-Ro antikorları izlenmektedir [161]. Eritrosit, lökosit, lenfosit ve trombosit hücre yüzey antijenlerine karşı antikorlar sitopenilere yol açarak immün hemolitik anemi, trombositopeni, lenfopeni ve lökopeniye neden olabilmektedir. SLE’deki bazı otoantikorlar ve klinik etkileri **tablo 4’**te, otoantikorların görülme sıklığı **tablo 5’**te özetlenmiştir (162).

**Tablo 4:** SLE’deki bazı otoantikorlar ve klinik etkileri

Antijen spesifitesi	%	Temel klinik etkisi
Anti-double stranded DNA ( Anti-ds DNA )	70-80	Böbrek ve cilt tutulumu
C1q	40-50	Böbrek tutulumu
Nükleozomlar	60-90	Böbrek ve cilt tutulumu
Histon	50-80	İlaç ilişkili SLE, idyopatik SLE, hastalık aktivitesi
RNP	30-40	Miks bağ doku hastalığı/overlap bulgular
Ss-A ( Ro )	30-40	Cilt, böbrek, fetal kalp tutulumu/ Sjögren
Ss-B ( La )	15-20	Fetal kalp tutulumu
Sm	10-30	Böbrek tutulumu
NMDA reseptörü	33-50	Beyin tutulumu
Fosfolipidler	20-30	Tromboz ve abortus
$\alpha$ -aktinin	20	Böbrek tutulumu



**Tablo 5:** SLE' li hastalarda otoantikörlerin görülme sıklığı

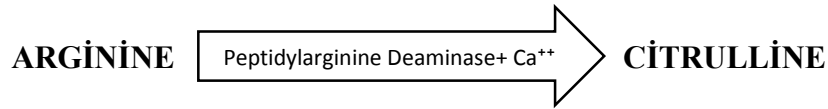
Otoantikör	%
ANA	90-98
Anti- ss DNA	70
Anti- ds DNA	40-90
Anti- nükleozom	60-90
Anti- histon	70
Anti- C1q	40-50
Anti- Ro/SsA	35
Anti- La/SsB	15
Anti- Sm	5-30
Anti- RNP	20-35
Coombs	25-50
Romatoid Faktör	25
Anti- tiroid	35
Kardiyolipin	20-50
$\alpha$ -aktinin	20
Lupus Antikoagülanı	10-20

## 2.6 CCP OTOANTİKÖRÜ (ANTI-CCP)

Citrulline, arginin artıklarının post-translasyon enzimatik değişiklikleri ile oluşan ve filaggrin molekülünde yer alan bir aminoasittir. Filaggrin (filamentleri agrege eden protein) epitelyal hücrelerde iskelet yapılarının organizasyonunda yer alır ve

profilaggrinden sentezlenir. İnsan yanak mukozasının keratohiyalin granüllerinde bulunan profilaggrin, hücre farklılaşması sırasında proteolitik olarak çeşitli filaggrin alt yapılarına ayrılır. Bu sırada protein defosforile olur ve bazı arginin artıkları peptidylarginine deaminase enzimi ile citrulline' e dönüştür (Şekil 1) [164].

**Şekil 1:** Arginine-Citrulline dönüşümü ( $Ca^{++}$  kofaktörlüğünde)



Citrulline otoantikorları RA için çok spesifik antikordur. %97 spesifite, %80 sensitiviteye sahiptir. RF ile birlikte kullanıldığı zaman spesifite %99.6' ya ulaşır ve RA ile diğer romatizmal hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilir [163]. Cyclic Citrullinated Peptid (CCP) antikorlarının RA erken tanısında da önemi büyüktür. Hastaların %79' unda hastalığın erken döneminde serum düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir. RA için erken tanı ve tedavi stratejisinin belirlenmesi açısından önemlidir. Erken tedavi ile eklem hasarı geciktirilebilir ve hastalığın doğal seyri düzeltilebilir. RF negatif hastaların %40' ında pozitif olabilir [187]. Anti-CCP antikorları hastalığın ne şekilde ilerleyeceğini tahmin etmede de önemlidir. Anti-CCP antikorları pozitif olan hastalarda, negatif olanlara göre eklem hasarı (radyolojik olarak tespit edilebilen) daha sıklıkla ortaya çıkmaktadır [163, 164]. Tüm bunlara rağmen romatoid faktör gibi anti- CCP testi de ileride RA gelişimini tahmin etmek için kullanışlı değildir. Çünkü çoğu RA olmayacak normal bireylerde ~ %1.5 ve SLE gibi başka romatizmal hastalıklarda da nadiren test pozitifliği görülür [188]. Choi ve arkadaşları yaptığı çalışmada anti- CCP' nin Behçet hastalığı, fibromiyalji, gut, juvenil romatoid artrit, reaktif artrit ve SLE' de %8' e kadar yanlış pozitifliğinin olabileceğini ifade etmiştir [242].

Rhupus, yaygın kullanımıyla SLE ve RA özelliklerini taşıyan bazı hastalar için kullanılan bir overlap sendrom terimidir. Bu terimi RA ve SLE özelliklerini taşıyan bir overlap sendromu olarak kullananlar olduğu gibi, klinik ve immünolojik olarak ayrı bir antite olarak değerlendirenler de bulunmaktadır. Bunların yanında bazı araştırmacılar

ruhupusun bir SLE alt grubu olduğunu iddia etmiştir. SLE ve RA' nın ikisinin de serolojik özelliklerini taşıyan bazı hastalardaki eroziv artrit, SLE' li bu sınıf hastalarda rhupus teriminin kullanımını yaygınlaştırmıştır. Romatoid artritli hastalarda anti- CCP nin pozitifliği nasıl ki eklem tutulumunun daha agresif ve eroziv olacağını göstermesi açısından önemliyse, SLE tanılı hastalarda da aynı şekilde hasarın daha eroziv olacağını göstermesi açısından yapılan bazı çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir ve bu çalışmalarda anti- CCP pozitifliği olan hastalarda artrit erozivleşme ihtimalinin anti- CCP negatif hastalara göre istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu gösterilmiştir [54-61 ]. Ancak bu durumun genelleştirilmesi için daha kapsamlı ve geniş hasta grubu olan çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. SLE' liler için anti-CCP nin eklem hasarının ilerleyiciliğini göstermesi açısından her zaman anlamlı sonuçlar elde edilmeyebilir. Nitekim bazı hastalarda SLE ile beraber RA özelliklerinin de olabileceği veya yukarıda açıklandığı gibi rhupus tanımı içinde değerlendirilebilecek hastaların olabileceği unutulmamalıdır.

## 2.7 SLE' DE TANI KRİTERLERİ

SLE tanı kriterleri olarak 1982' de tanımlanan ve 1997' de revize edilen ACR (American College of Rheumatology) tanı kriterleri kullanılmaktadır (**Tablo 6**) [165].

**Tablo 6:** 1997' de revize edilmiş ACR 1982 SLE tanı kriterleri

1) <b>Malar raş:</b> Yanaklarda ve burun sırtında, düz veya kabarık, nazolabial olukları koruyan sabit eritem
2) <b>Diskoid raş:</b> Keratotik skarlar ve folliküler tıkaçlar gösteren deriden kabarık eritemli plaklar
3) <b>Fotosensitivite:</b> Hasta öyküsünde veya hekim gözleminde güneş ışığına reaksiyon olarak gelişen döküntü ve/veya hastalık belirtilerinde ağırlaşma
4) <b>Oral ülserler:</b> Hekim tarafından görülen ağrısız, mum alevi şeklinde oral veya nazofarengeal ülserasyon
5) <b>Artrit:</b> İki veya daha fazla eklemden erozyon oluşturmeyen artrit
6) <b>Serözit:</b> a) <b>Plörit:</b> Tipik plörit ağrısı öyküsü veya plevral frotman veya plevral effüzyon bulguları veya

b) <i>Perikardit</i> : Perikard frotmanı veya EKG bulgusu veya perikardiyal effüzyon bulguları
<b>7) Böbrek Hastalığı:</b> a) 0.5 gr/gün den fazla proteinüri veya 3+ ten fazla persistan proteinüri veya b) Hüresel silendirler (eritrosit, hemoglobin, granüler, tubuler veya karışık)
8) <b>Nörolojik tutulum</b> : Metabolik bozukluğa (üremi, ketoasidoz veya elektrolit imbalansı) veya bir ilaca bağlı olmayan konvülziyonlar veya psikoz
<b>9) Hematolojik bulgular:</b> a) Retikülositozun eşlik ettiği hemolitik anemi veya b) Lökopeni (en az 2 kez <4000/mL ) veya c) Lenfopeni (en az 2 kez <1500/ mL) veya d) Trombositopeni (<100000/ mL- ilaca bağlı olmamalı)
<b>10) İmmunolojik Bozukluklar:</b> a) Anti-ds DNA pozitifliği veya b) Anti-Sm pozitifliği veya c) Antifosfolipid antikor pozitifliği -Anti-kardiyolipin IgG ve IgM pozitifliği veya -Lupus antikoagülan pozitifliği veya -6 aydan beri devam eden yalancı sifiliz testleri (VDRL pozitif, TPHA negatif)
11) <b>ANA pozitifliği</b> (1/80 ve üzeri titrelerde ve ilaca bağlı olmamalı)

**VDRL: Venereal Disease Research Laboratory Test, TPHA: Treponema Pallidum Hemagglutinyasyon Assay**

Kesin tanı için 4 kriter gerekirken, 3 kriterin pozitif olması halinde muhtemel tanıdan söz edilebilir. Gerçekte SLE' nin ilk belirti ve bulgularının ortaya çıkışından 4 kriter sağlanana kadar bir zaman periyodu geçmektedir. Bundan dolayı, sınıflandırma kriteri SLE tanısının onaylanması için gereklidir. Longitudinal takip çalışmalarında 'inkomplet lupus' olarak adlandırılan undiferansiye bağ dokusu hastalığı hastalarının bir kısmının SLE sınıflandırma kriterlerini sağladığı gösterilmiştir [166].

Revize edilmiş 1982 ACR tanı kriterleri dışında 2012 yılında SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) kriterleri yayınlandı. Buna göre SLE tanı kriterleri kendi aralarında klinik ve immünolojik kriterler olarak 2 başlık altında toplandı. SLE tanısı için ya en az 1 klinik ve 1 immünolojik kriter olması koşuluyla 4 kriterin olması veya böbrek biopsisi ile kanıtlanmış Lupus nefriti ile beraber ANA veya anti-ds DNA pozitifliğinin bulunması şeklinde tanımlandı (**Tablo 7**) [167, 168].

**Tablo 7:** 2012 SLICC kriterleri

<b>Klinik kriterler</b>	<b>İmmunolojik kriterler</b>
<b>1-Akut deri lupusu</b> a) Lupus malar raşı, büllöz lupus, toksik epidermal nekroliz SLE varyantı, makülopapüler lupus raşı, fotosensitif lupus raşı (dermatomiyozit dışlanacak) b) Subakut deri lupusu	<b>1-ANA pozitifliği</b>
<b>2-Kronik deri lupusu:</b> Klasik diskoid lupus, hipertrofik lupus, lupus panniküliti, LE tumidus, 'chillblains' lupus, diskoid lupus/Liken planus overlap	<b>2-Anti-ds DNA pozitifliği</b> (ELISA testi ile ve 2xlaboratuar referansı)
<b>3-Oral veya nazal ülser:</b> Oral ülser damak, yanak ve/ veya dilde olmalı. Bu ülserler vaskülit, Behçet hastalığı, herpesvirus gibi infeksiyonlar, reaktif artrit ve/ veya asidik içeceklere bağlı olmamalı	<b>3- Anti- Sm pozitifliği</b>
<b>4- Skarsız Alopesi</b>	<b>4-Antifosfolipid antikorlar</b> a) LAK(lupus antikoagülanı) pozitifliği b) Yalancı RPR c) Anti-kardiyolipin pozitifliği(Orta-yüksek düzey IgA, IgM, IgG) Anti β2 glikoprotein-1( IgA, IgM, IgG)
<b>5- Sinovit</b> (şişlik, hassasiyet ve/ veya effüzyon)	<b>5- Düşük kompleman</b> (C3, C4, CH50)
<b>6- Serözit</b> (plörit, perikardit)	<b>6- Direkt Coombs</b> (Hemolitik anemi olmadan)
<b>7- Böbrek tutulumu</b> (proteinüri, hematüri)	
<b>8- Nörolojik tutulum:</b> Nöbet, psikoz, mononöritis multipleks, miyelit, periferik/kranial nöropati, akut konfüzyon	
<b>9- Hemolitik anemi</b>	

<b>10- Lökopeni (&lt;4000/ mm<sup>3</sup> en az bir kez ve ilaç, portal hipertansiyon ve/ veya Felty' s sendromuna bağlı olmaksızın) veya Lenfopeni (&lt;1000/ mm<sup>3</sup>- en az bir kez ve ilaç, kortikosteroidler ve/ veya enfeksiyona bağlı olmaksızın)</b>	
<b>11- Trombositopeni (&lt;100.000/ mm<sup>3</sup>): En az bir kez ve ilaç, portal hipertansiyon ve TTP' ye bağlı olmaksızın</b>	

## 2.8 SLE' DE HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SLE oldukça karmaşık klinik ve laboratuvar manifestasyonlarla seyrettiği için hastalar sistematik bir şekilde ve dikkatlice değerlendirilmelidir. Düzenli kontrollerle hastaların hastalığa uyumu, koruyucu önlemler ve tedavi kontrolü sağlanır. Takiplerde tam kan sayımı, periferik yayma, ESH, idrar tetkiki, 24 saatlik idrarda protein atılımı, kreatinin klerensi, C-reaktif protein (CRP), sistem tutulumları ve ilaç toksisitesine göre gerekli olan diğer testler yapılır. ESH, aktif hastalık sırasında sıklıkla yükselirken hastalık aktivitesinin monitörizasyonunda yararlı değildir. CRP, sıklıkla normal olmakla beraber, artrit ve seroziti olan hastalarda hafif yüksek bulunabilir. Eğer CRP yüksekliği var ise hastalar özellikle enfeksiyon odakları açısından değerlendirilmelidir. Hastalık aktivitesinin kaydedilmesi için geliştirilmiş Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), the British Isles Lupus Assesment Group (BILAG) indeks gibi standardize yöntemler vardır [169]. Kullanılan indeks klinik çalışmaya göre değişir. Çoğu kişi SLEDAI'yi en kolay kullanılabilir indeks olarak değerlendirmektedir. Bu indekste lupusun en sık ve en önemli manifestasyonlarını kapsayan 24 bulgu yer almaktadır. SLEDAI, "Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment" (SELENA) çalışmasıyla modifiye edilmiştir ve bu modifikasyon SELENA-SLEDAI sistemi olarak bilinmektedir. SELENA-SLEDAI bazı tanımlamalara açıklık getirmekle birlikte, temel skorlama sistemini değiştirmemiştir [170].

## 2.9 SLE' DE KLİNİK SEYİR

SLE'de hastalık aktivitesi temel olarak, alevlenme (remittan relapsing pattern), kronik aktif hastalık ve uzun sessiz dönem olarak 3 seyirdedir. Hastaların %20' den azı, uzun sessiz dönemde seyrederek. En sık görülen hastalık paterni, kronik intermittan gidiştir. Bununla beraber hastaların önemli bir kısmında genellikle tedaviye bağlı tam remisyona ve tedavi kesildikten sonra 10-30 yıl süren remisyona görülebilir. Bir yıl ve üzerindeki remisyonlar hastalık süresi 20 yıl olanlarda %50' ye ulaşmaktadır [171]. Çok merkezli Avrupa çalışmasında ise tanıdan 10 yıl sonra bile hastalık aktivitesinin devam ettiği gösterilmiştir [172]. Hopkins kohort çalışmasına göre tanı konduktan sonraki 5-10 yıl içinde yeni organ ve sistem tutulumu devam etmektedir [177]. Daha önce ağır hastalık geçirmiş olanlarda da remisyon sağlanabilir. Fakat prognostik değerlendirmede major organ hasarı önem kazanmaktadır. Remisyonlar sırasında genellikle immünolojik testlerde düzelme görülmeyle beraber sürekli anormal seroloji gösteren hastalar da bildirilmiştir. Fakat anti-ds DNA titresinde artış ve kompleman düzeylerinde düşmenin hastalık alevlenmelerini tahmin etmede değerli olduğu kabul edilmektedir [171]. Agresif ve zamanında tedavi, mortaliteyi azaltıp organ yetmezliğini önleyebilir. Organ yetmezlikleri arasında özellikle renal yetmezlik, önemli bir mortalite nedenidir. Renal yetmezlik gelişiminde risk faktörleri hipertansiyon, sigara ve tedaviye uyumsuzluktur. SLE' de morbidite zaman içinde direkt olarak hastalığın etkisine veya kortikosteroid tedavisine bağlı olarak gelişir. Prospektif bir çalışmada yüksek doz günlük prednizonla katarakt, inme, avasküler nekroz, diyabet ve hipertansiyonda artış görülmüştür. Prednizonun kümülatif etkisine bağlı olarak katarakt, osteoporotik kırık ve koroner arter hastalığında artış görülmüştür [173].

SLE' de çoğu çalışmada zaman içinde sağ kalımda artış olduğu görülmüştür. SLE'de son yıllarda mortalitede azalma olmakla beraber halen yüksek seyretmektedir ve normal popülasyona göre yaklaşık 3 kat daha fazladır. Retrospektif serilerde hastaların %90' dan fazlasının 5 yıldan uzun yaşadığı izlenmiş ve sağkalım 10 yılda %75-85 olarak saptanmıştır. 20 yılda sağkalım %65 olarak tahmin edilmektedir. Hastalığın erken döneminde, aktif hastalık ve enfeksiyonlar %50 oranında SLE' deki ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Üçüncü dünya ülkelerinde enfeksiyonlar en sık ölüm nedenidir fakat bu oran değişmektedir [174]. SLE hastaları kapsüllü bakteri (pnömokok), salmonella, viral

enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, herpes) ve fungal enfeksiyonlara eğilimlidir. Steroid ve diğer immün supresif tedaviler bu hastalarda fırsatçı enfeksiyon riskini artırır.

Kardiyovasküler hastalıklar geç SLE ölümlerinin major nedenidir. İsveç' te yapılan bir çalışmada ölümlerin %76' sının nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Hem morbidite hem mortaliteyi asıl etileyen hızlanmış aterosklerozdur. Genç SLE' li kadınlarda myokard enfarktüsü riski genel popülasyona göre 52 kat artmıştır [175]. SLE' de kortikosteroid kullanımı ile birlikte koroner arter hastalığı riski artmaktadır. Anti-malaryal ilaçların kullanımı özellikle steroidlere bağlı hiperkolesterolemiyi azaltmakta ve bu nedenle profilaktik önem kazanmaktadır [176]. SLE' de geç komplikasyonlar kısmen otoimmün inflamatuvar hastalığın kendisine veya önceki ve devam etmekte olan tedavilere bağlı olsa da ayırımı yapılmalıdır. Hızlanmış ateroskleroza bağlı anjina, myokard 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 şikayetlerle yaşam kalitesindeki azalma, geç dönemdeki diğer sorunlar arasında sayılabilir.

## 2.10 SLE' DE TEDAVİ

Hastaların ilk önce hastalığa ve tedaviye uyumu sağlanmalıdır. Hastalığın klinik spektrumunun çok geniş olması nedeniyle SLE' li hastalarda tedavi her hasta için özel olmalıdır. Aynı hasta için farklı dönemlerde hastalık aktivitesine veya o sırada tutulan sistem ve sistemlere göre tedavi farklılık gösterebilir. Genel koruyucu önlemler olarak aşırı fiziksel ve psikolojik streslerden, ultraviyole ışıklardan kaçınılması ve güneşten koruyucu kremlerin kullanılması önerilmelidir. Semptomlar kontrol altına alındıktan sonraki dönemde alevlenmeler olabileceğinden yakın izlem ve idame tedavi gereklidir. İnaktif dönemde koruyucu önlemler dışında tedaviye gerek olmayabilir. Düzenli aralıklarla takip edilen hastada hastalığın alevlenme belirtileri olması durumunda hemen başvurması önerilmelidir. Tedavi seçenekleri aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir (**Tablo 8 ,9**).

**a. Kortikosteroidler:** SLE tedavisinin köşe taşlarıdır. Hızlı etki süresi lupus aktivitesindeki inflamatuvar bulguları azaltır. Oral tedavide günlük düşük doz, orta doz (0.5 mg/kg) veya yüksek doz (1mg/kg) hastalığın bulgularına göre önerilir. Ancak gün aşırı steroid kullanımı lineer kemik büyümesini inhibe etmemesi, obezite, Cushingoid görünüm



ve steroid kesilme sendromunun daha az görülmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Pulse steroid tedavisi ise ciddi ve hayati organ tutulumlarında verilir. Bu tedavide intravenöz metil prednizolon (500-1000 mg) 3 gün ard arda uygulanır. Kortikosteroid tedavi verilmeden önce hastaların bazal olarak kan basıncı ölçülmeli, kemik dansitometresi, kan şekeri, potasyum düzeyi, lipid profili görülmelidir. Ayrıca tedavi süresince hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipokalemi, osteoporoz, avasküler nekroz, katarakt, kilo alımı, infeksiyon ve sıvı retansiyonu açısından dikkatli olunmalı ve yıllık kemik dansitometresi çekilmelidir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra kademeli olarak steroid dozu azaltılır. Süratli doz azaltılması veya ilacın kesilmesi relaplara neden olabilir [178].

Artrit, artralji, deri bulguları, hafif ateş, hafif serozit bulguları ile seyreden hastalarda antimalarial tedavi ve gerekirse düşük veya orta dozlarda glukokortikoid tedavi kombinasyonu uygulanır. Ateş ve serozit bulgularının kontrolünün güç olduğu hastalarda major organ tutumunda uygulanan tedaviler uygulanabilir. Hematolojik tutulumda ise tutulumun ciddiyetine göre yüksek doz steroid, yüksek doz steroid+immünosupresif ± IVIG (intravenöz immunoglobulin) düşünülebilir [178]. Aktif lupus nefriti, serebrit, periferik nöropati, gastrointestinal vaskülit, myokardit, lupus pnömonisi ve hayatı tehdit edici durum veya major organ tutulumlarında aktif hastalık tedavisi süratli ve agresif olmalıdır. Genellikle yüksek doz kortikosteroid ve immünosupresif ajanların etkin dozlarda kombinasyonunu gerektirir. Bu hastalarda tedaviye antimalaryal ilaçların eklenmesi, tedavinin etkinliğinin artırılması, antiagregan ve hipokolesterolemik etkilerinin yanında doz indirimlerini kolaylaştırır ve muhtemelen atak riskini azaltır [178].

**b. Antimalaryal ilaçlar:** Hidroksiklorokin, 4-aminokinolon türevi, en sık kullanılan antimalaryal ilaç olup 400 mg/gün dozunda başlanır. 4-6 hafta içinde klinik yanıt beklenir. Bazı hastalarda 200 mg ile idame edilir. Yanıt yoksa kinakrine (9-aminoakridin bileşiği) 100 mg/gün dozunda geçilir. Kontrollü olmayan bir çalışmada kombine kullanımının mukokutanöz lezyonların yanı sıra major organ tutulumlarını azalttığı gösterilmiştir [178]. Antimalaryallerin önemli immünomodülatör özellikleri vardır. Makrofaj ve dendritik hücrelerde proteozomda pH' yı arttırarak antijen gelişim sürecini ve sunumunu azaltır. Tedaviyi sınırlayan en önemli toksisite oküler birikimdir. Erken hasar geri dönüşümlü iken geç dönemde geri dönüşümsüz olabilir. Bu nedenle 6 ayda bir fundoskopik muayene ve görme alanı muayenesi önerilir [178]. Antimalaryal ilaçların diğer faydalı etkileri

lipoprotein profillerine olumlu etkisi ve tromboembolik olaylara karşı profilaktik etkisidir. Klorokin 2,3 oksidoskualen-esterol siklaz üzerine etki ederek kolesterol sentezini inhibe eder, fibroblastlarda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör aktivitesini stimüle eder ve HMG-CoA redüktaz (3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz) aktivitesini artırır. Tromboembolik olaylara karşı etkisinin ise trombosit agregasyon inhibisyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir [178].

**c. Non-streoidal anti-inflamatuar ilaçlar:** NSAİ ilaçlar düşük doz steroid tedavisi başlamadan önce veya antimalaryellerle birlikte steroid dozunu minimize etmek ve alterne doz steroid tedavisi sırasında lupus aktivitesini baskılamak için ve kas-iskelet tutulumunda, hafif serozit ve ateş gibi sistemik semptomlar için kullanılır [178]. Yeni COX-2 (Cyclooxygenase-2) spesifik ilaçlarla gastrointestinal toksisitenin azalmasına rağmen diğer potansiyel yan etkiler sınırlanamamıştır. İlâveten trombosit fonksiyonunu etkilemediği için antifosfolipid antikorlularda tromboza eğilim oluşturabilir. Koroner arter hastalığında risk artışı olduğu göz önüne alınmalıdır [179].

**d. İmmünosupresif/Sitotoksik ilaçlar:** İmmünosupresif/sitotoksik tedavi alan hastalar hematolojik toksisite, karaciğer ve böbrek yetmezliği ve infeksiyon olasılığı açısından yakın takip edilmelidir.

**Siklofosfamid:** Pulse siklofosfamid + pulse kortikosteroid kullanımının, uzun dönem takiplerde yalnız başına kortikosteroid kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir [180]. Major organ tutulumlarında ve hayatı tehdit edici durumlarda etkili olarak kullanılmaktadır. İntravenöz infüzyonda siklofosfamidle birlikte mesna da verilmelidir. Lupus nefritinde pulse tedavi aralıklarının yavaş açılmasında fayda vardır. Siklofosfamid tedavisi süresince myelosupresyon, myeloproliferatif hastalıklar, malignite, immünosupresyon ve hemorajik sistit açısından dikkatli olunmalıdır. Siklofosfamid tedavisi nedeniyle ovaryen yetmezlik, özellikle 40 yaş üzerinde ve kümülatif yüksek dozlarda daha sıktır [181].

**Azatioprin:** Aktif hastalık durumunda akut tedavide spesifik olarak kullanılmayıp, steroid bağımlılarda doz azaltmaya yardımcı olarak veya tekrarlayan alevlenmelerde kullanılır. Kemik iliği toksisitesi ve hepatotoksisite görülebilir [181].

**Mikofenolat Mofetil:** Mikofenolat mofetilin (MMF), siklofosfamide göre daha spesifik sitotoksisitesi ve daha iyi yan etki profili vardır. MMF mikofenolik asite hidrolize olur ve lenfosit fonksiyonunda gerekli pürin sentezinin hız belirleyici enzimi inosin monofosfat dehidrogenazı inhibe eder. Bir çalışmada proliferatif lupus nefritli hastalarda kısa dönem intravenöz siklofosfamid tedavisini takiben mikofenolat mofetil veya azatioprin ile idame tedavisinin uzun dönem siklofosfamid tedavisinden daha etkili ve güvenli olabileceği gösterilmiştir [182].

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

**Metotreksat :** Metotreksat artiküler ve kutanöz semptomlara etkilidir, ancak organ tutulumlarında etkili değildir [181].

**e. Diğer terapötik yaklaşımlar:** Tedaviye dirençli hastalarda plazmaferez /plazma değişimi fayda sağlayabilir. Hastalık aktivitesinin kontrol edilemediği durumda; randomize kontrollü çalışmalarda klasik tedavi yaklaşımlarına üstünlüğü gösterilmemiş olsa da anti-CD 20 antikor tedavisi kullanılabilir. Belimumab SLE hastalarında kullanım için onay almış ilk ilaçtır ancak yaygın kullanıma henüz girmemiştir. Belimumab bir insan monoklonal antikorudur ve B hücre stimülatörü olan BAFF(B-cell activating Factor)' ı inhibe eder. Bortezomib ile çalışmalar devam etmektedir [183]. Kök hücre transplantasyonu için, hasta seçimi önemli ve komplekstir. Kök hücre transplantasyonu konvansiyonel tedaviye yanıtız hastalarda düşünülebilir ancak transplant sonrasında hastaların 1/3' ünde relaps olmuştur. Enfeksiyöz süreçlere ve tedaviye bağlı komplikasyonların yüksek olması nedeniyle konvansiyonel tedaviye yanıtız hastalarda düşünölmelidir. Stromal kök hücre nakli ve gen tedavisi halen araştırılma aşamasındadır [184].

**Tablo 8:** Hafif bulgularla seyreden SLE’ de tedavi prensipleri

<b>Tedavi</b>	<b>İlaç</b>	<b>Diğer</b>
<b>Hasta eğitimi</b>  *Aşırı UV ışınlarından kaçınılması  *Aşırı fizik ve psişik streslerden kaçınılması	Güneşten koruyucu krem (>F15)	*Tedaviye uyumun sağlanması  *ilaç yan etkilerinin takibinin sağlanması
<b>Anti-malaryal ilaçlar</b>	*Hidroksiklorokin (200-400 mg/gün)  *Klorokin( 250-500 mg/gün)	Oftalmolojik muayene(6-12 ayda bir)
<b>Düşük doz glukokortikoid</b>	Prednison (2.5- 20 mg/gün aşırı)	Minimum efektif dozu veya kesmeyi hedefleyerek
<b>Düşük doz aspirin</b>	Anti- agregan dozda	*Tromboz riski olanlarda  *Kortikosteroid kullananlarda
<b>NSAİİ</b>		Ancak gerektiğinde ve kısa süreli
<b>Gastroprotektif ajanlar</b>  *H2 reseptör blokerleri  *PPI		Glukortikoid, NSAİİ alanlarda
<b>Osteoporozdan koruyucu tedavi</b>		Kortikosteroid alanlarda

**Tablo 9:** Major organ tutulumu olan SLE' li hastalarda tedavi prensipleri

İlaç	Doz	Doz azaltma	Süre	Amaç
<b>Prednisolon</b> <b>*Oral</b>    <b>*Parenteral</b>	60 mg/gün  40 mg/gün→80 mg/gün aşırı  20 mg/gün aşırı  10 mg/ gün aşırı  1 gr/ gün (3-5 gün)			
<b>Siklofosamid</b>  <b>*Oral</b>   <b>*Parenteral</b> (+Uromethexane)	150 mg/ gün  50- 75 mg/gün  500- 1000 mg/ gün	7- 30 günde bir	~ 6 ay  12- 24 ay  12- 24 ay	
<b>Mikofenolat Mofetil</b>	1-3 gr/gün		Remisyon	
<b>Siklosporin- A</b>	2.5 mg/kg		Remisyon	
<b>Diğer immunsupresifler</b>  <b>*Azatioprin</b>  <b>*Methotrexate</b>  <b>*Klorambusil</b>  <b>*Rituksimab (Anti-CD20)</b>	75- 150 mg/gün  7.5- 15 mg/gün  7.5 mg/ gün  375 mg/ m <sup>2</sup> iki doz ( 1 hafta ara ile)		Remisyon sağlanıncaya kadar  Remisyon	Genellikler artrit, serözit, sitopeni ve idame amaçlı kullanım  Dirençli vakalar  Dirençli vakalar  Dirençli vakalar
<b>Plazmaferez</b>				
<b>IVIg</b>				
<b>Anti- malarial ilaçlar</b>	200-400 mg/gün			Destekleyici

<b>Destekleyici tedavi</b>			Diğer tedavilere bağlı	
*Anti-agregan	80-100 mg/ gün			
*Gastroprotektif				
*Osteoporozdan korunma				
*Antihipertansif				
*G- CSF			Ağır nötropenide	



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı' nda Ocak 2001- Ekim 2015 tarihleri arasında takipli olan 147 sistemik lupus eritematozus (SLE) hastası alındı. Çalışmaya başlamadan önce Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu' ndan 16.06.2015 tarihinde etik kurul onayı alındı (KOÜ KAEK Proje kod no:2015/184 - Karar no:1/11). Bu çalışma retrospektif olarak hasta dosyaları incelenerek hazırlandı.

Çalışmaya alınan hastaların tanısı, takip süresi içinde 1997' de revize edilmiş American College of Rheumatology (ACR) 1982 SLE tanı kriterleri ve/veya 2012 yılında yayımlanan SLICC kriterleri ayrı ayrı esas alınarak netleştirildi. Tanısı net olmayan hastaların dosyaları çalışmaya alınmadı. Ayrıca Ocak 2001- Ekim 2015 arası anti- CCP bakılmayan hastalar da çalışmanın retrospektif olması itibarıyla çalışmadan çıkarıldı. Hasta bilgilerinin girilmesi için Microsoft Excel programında hazırlanan veri dosyası kullanıldı. Bu dosyada hastaların adı soyadı, KOÜ hasta dosya numarası, hasta yaşı, anti- CCP antikoru pozitifliği, anti- CCP antikoru pozitiflerde antikor titresi, hastanın şikayetlerinin başlama tarihi, tanı konulduğu tarih, KOÜ Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuru tarihi, şikayetlerinin başlama tarihi ile tanı konulan tarih arasında geçen süre, toplam hastalık süresi, KOÜ Romatoloji polikliniğinde takip süresi, malar raş, diskoid raş, fotosensitivite ve oral ülser varlığı, artrit varlığı, artrit varsa artrit paterni (monoartrit, oligoartrit, poliartrit), renal tutulum varlığı, renal tutulum varsa patolojik sınıflaması [class1/2/3/4/5/6 lupus nefriti ve biopsi yapılmayıp sadece proteinüri (en az 500 mg/gün) ile renal tutulum tanısı konan hastalar], akciğer tutulumu, kalp tutulumu ve/veya nörolojik tutulum varlığı, hematolojik tutulum ve tutulumun paterni (lökopeni, lenfopeni, hemolitik anemi, trombositopeni), C3 ve C4 düzeyi (düşük/normal/yüksek), kardiyolipin antikor pozitifliği ve paterni (IgG ve/veya IgM), lupus antikoagülanı (LAK) ve/ veya yalancı VDRL pozitifliği, direkt Coombs pozitifliği, RF pozitifliği ve titresi, ENA profili (Ro-52, Ss-A, Ss-B, Nucleosomes, ds-DNA, Sm-RNP, Sm, Ribozolam Protein P, Histones, Scl-70, PCNA) ayrı ayrı incelendi.

### 3.1 İSTATİSTİKSEL İŞLEMLER

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20. 0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma (min-max değer, median ) ve normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil) olarak verildi. Kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak ifade edildi. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma sahip olmadığı görüldüğünden gruplar arasındaki farklılık Mann-Whitney U testi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.



## 4.BULGULAR

### 4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya alınan sistemik lupus eritematozus tanılı hastaların yaş ortalaması  $43.9 \pm 11.85$  yıl (min-max: 19-74, median: 42) saptandı. Toplam 147 hastanın cinsiyet dağılımında erkek hasta sayısı 22 (% 15), kadın hasta sayısı 125 (% 85), K/E oranı ise 5.6 (125/22) idi (**Tablo 10**).

**Tablo 10:** Cinsiyet dağılım tablosu

CİNSİYET	SAYI(n:147)	SIKLIK(%)
KADIN	125	85
ERKEK	22	15
TOPLAM	147	100

Hastaların tanı yaşı ortalaması  $35.47 \pm 12.58$  yıl (min-max: 1.67- 71.83 yıl, median: 33.83 yıl), şikayetlerinin başladığı tarih ile tanı konulan tarih arası geçen süre ortalama  $28.2 \pm 59.7$  ay (min-max: 0-360, median: 6), hastalık süreleri ortalama  $102.3 \pm 71.4$  ay (min-max: 12-420, median: 86), Kocaeli Tıp Fakültesi Romatoloji BD takip süreleri ortalama  $73.3 \pm 44.9$  ay (min-max: 3-182, median: 72) olarak saptandı. Hastaların 21' i geç başlangıçlı ( $\geq 50$  yaş), 5' i ise juvenil ( $< 16$ ) başlangıçlı idi.

### 4.2 KLİNİK BULGULAR

Klinik bulgulardan malar raş 72 (%49), diskoid raş 23 (% 15.6), fotosensitivite 86 (%58.5), oral ülser 43 (%29), alopesi 17 (% 11.5), artrit 100 (%68), böbrek tutulumu 73 (%49.6), serözit 43 (%29), nörolojik tutulum 14 (%9.5), hematolojik tutulum 131 (%89.1), Raynaud 14 (%9.5) hastada tespit edildi (**Tablo 11**).

**Tablo 11:** Klinik bulguları olan hasta sayısı ve sıklığı

KLİNİK BULGULAR	HASTA SAYISI	SIKLIK(%)
Malar raş	72	49.0
Diskoid raş	23	15.6
Fotosensitivite	86	58.5
Oral ülser	43	29.0
Alopesi	17	11.5
Artrit	100	68.0

<b>Böbrek tutulumu</b>	73	49.6
<b>Serözit</b>	43	29.0
<b>Nörolojik tutulum</b>	14	9.5
<b>Hematolojik tutulum</b>	131	89.1
<b>Raynaud</b>	14	9.5

Artriti olan 100 hastanın tutulan eklem sayılarına göre 3 (%3)' ü monoartrit (tek eklem tutulumu), 3 (%3)' ü oligoartrit (2-4 eklem tutulumu), 94 (%94)'ü ise poliartrit ( $\geq 5$  eklem tutulumu) şeklindeydi. Jüvenil başlangıçlı 5 lupuslu hastanın 3' ünde artrit vardı ve hepsi poliartiküler tutulum şeklindeydi. İleri yaş başlangıçlı 21 lupuslu hastanın 14' ünde artrit vardı ve hepsi poliartiküler tutulum şeklindeydi.

Böbrek tutulumu olan 73 hastadan class 1 LN' i olan 1 (%1.4) hasta, class 2 LN 24 (%32.9), class 3 LN 7 (%9.6), class 4 LN 27 (%37), class 5 LN 6 (%8.2), class 6 LN' i olan ise 3 (%4.1) hasta vardı. Değişik nedenlerle biopsi yapılamayan ve günlük proteinürisi en az 500 mg/gün bulunarak böbrek tutulumu açısından takipli olan hasta sayısı ise 5 (%6.8) idi (**Şekil 2**). Jüvenil başlangıçlı 5 lupuslu hastanın 3' ünde lupus nefriri vardı. Bunların biri class 2, biri class 3, diğeri ise class 5 LN şeklindeydi. İleri yaş başlangıçlı 21 lupus hastasının 10' unda böbrek tutulumu vardı. Bunlardan class 2 LN 3, class 3 LN 1, class 4 LN 4, class 6 LN 1 ve proteinüri ile takipli olan 1 hasta vardı.

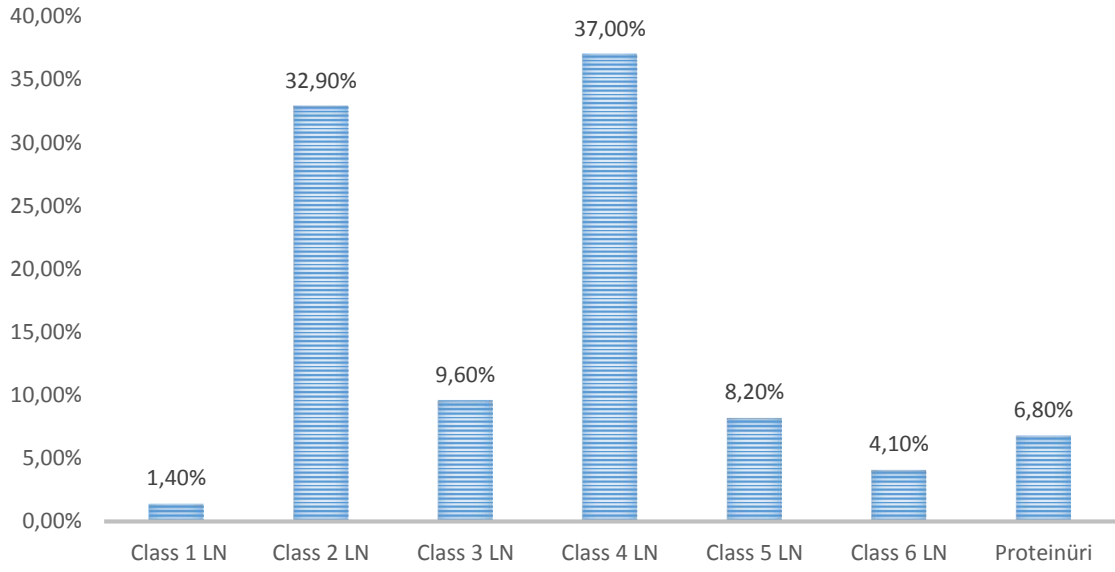
Hastaların 43 (%29)' ünde serözit saptandı. Bu hastaların 29 (%19.7)' unda plevral tutulum, 30 (%20.4)' unda perikardiyal tutulum vardı. 16 (%10.8) hastada ise hem plevral hem de perikardiyal tutulum beraber mevcuttu (Yüzdelerik değerler toplam hastalar içindeki sıklığı ifade etmektedir.) (**Tablo 12**).

**Tablo 12:** Seröz zar tutulumu olan hastaların dağılımı

<b>Serözit</b>	<b>Plevral tutulum</b>	<b>Perikardiyal tutulum</b>	<b>Her iki zar tutulumu*</b>
43 (%29.3)	29 (%19.7)	30 (%20.4)	16 (%10.8)

\*: Plevra ve perikardın beraber tutulumu

**Şekil 2:** Böbrek tutulumunun histopatolojik sınıflamaya göre yüzdelik dağılımı



### 4.3 LABORATUAR BULGULARI

Taranan hastalardan 10 (%6.8)' unun anti-CCP' si pozitif olarak saptanırken, 137 (%93.2) hastanın anti-CCP değeri negatif saptandı. Anti- CCP pozitif hastaların anti- CCP titre ortalaması  $77.56 \pm 74.62$  (min- max: 5-200, median: 74.18) idi.

Hastaların laboratuvar bulguları hematolojik açıdan analiz edildiğinde hemolitik anemi 14 (%9.5), lenfopeni 130 (%88.4), lökopeni 63 (%42.9), trombositopeni 26 (%17.7) hastada saptandı (**Tablo 13**).

**Tablo 13:** Hematolojik tutulumlu hastaların dağılımı

Hematolojik Bulgu	Hasta sayısı (n:147)	Sıklık (%)
Hemolitik Anemi	14	9.5
Lenfopeni	130	88.4
Lökopeni	63	42.9
Trombositopeni	26	17.7

Anti-nükleer antikor(ANA) değeri pozitif olan hasta sayısı 144(%98) tü. Bu hastalar en yoğun boyanan ANA paternine göre homojen, granüler, nükleer ve nükleolar şeklinde alt

gruplara ayrıldı. ANA paterni homojen olan 103 (%71.5), granüler olan 31 (%21.5), nükleer olan 2 (%1.4) ve nükleolar olan 8 (%5.6) hasta saptandı (**Şekil 3**). 3 hastada ise ANA negatifti.

Hastaların 91 (%61.9)' inde anti-ds DNA, 14 (%9.5)' ünde anti- Sm pozitif. Anti-kardiyolipin antikoru(ACA) bakılan 121 hasta vardı. Bu hastaların 25 (%20.6)' inde ACA pozitif. 25 hastadan anti-Kardiyolipin IgG pozitif olan 18 (%72), anti-Kardiyolipin IgM pozitif olan 11 (%44), hem IgG hem de IgM antikoru beraber pozitif bulunan 4 (%16) hasta vardı (**Tablo 14**). Lupus antikoagülanı bakılan 88 hastanın ise 25 (%28.4)' inde pozitiflik saptandı. Hem LAK hem de ACA pozitif 11 hasta vardı.

SLE ile beraber antifosfolipid sendromu tanımlı 23 hasta vardı. Bu hastaların 6' sı erkekti. Kadın hastalardan düşük ve/ veya ölü doğum hikayesi olan hasta sayısı 6 idi. 8 hastada arteriyel tromboz, 8 hastada venöz tromboz, 4 hastada ise hem arteriyel hem venöz tromboz tespit edildi. 2 hastada herhangi bir tromboz bulunmazken, 1 hastada ise sadece düşük öyküsü vardı. AFS' li hastaların 13' ünde LAK, 14' ünde ACA, 9' unda ise hem LAK hem de ACA pozitif (**Tablo 15**).

**Tablo 14:** ACA pozitif (n:25) hastaların otoantikör paternleri

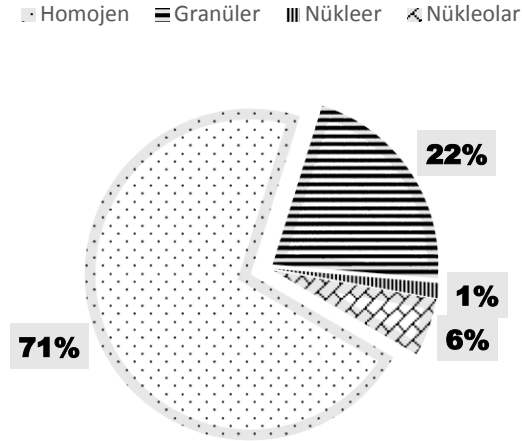
ACA otoantikörü	Hasta sayısı (n:25)	1.Sıklık (%)	2.Sıklık (%)
ACA IgG	18	72	14.8
ACA IgM	11	44	9.0
ACA IgG+IgM	4	16	3.3

1. Sıklık: ACA pozitif 25 hasta arasında; 2. Sıklık: ACA bakılan 121 hasta arasında

**Tablo 15:** Antifosfolipid sendromlu (n:23) hastalarda LAK ve ACA dağılımı

		LAK			Toplam
		Negatif	Pozitif	Bakılmamış	
ACA	Negatif	3	4	2	9
	IgG	1	4	2	7
	IgM	0	4	0	4
	IgG+IgM	2	1	0	3
Toplam		6	13	4	23

**Şekil 3:** Boyanma özelliklerine göre ANA dağılımı



Hastalar C3 ve C4 düzeyleri düşük, normal ve yüksek olarak sınıflandırıldı. C3 düzeyi düşük 86 (%58.5), normal 60 (%40.8), yüksek 1 (%0.7) hasta; C4 düzeyi düşük 71 (%48.3), normal 75 (%51) ve yüksek 1 (%0.7) hasta; hem C3 hem de C4 düzeyi düşük olan 64 hasta vardı. Hastaların C3 ve C4 düzeyleri ilk bakıldıkları zamana göre değerlendirildiğinden ve bir kısmının laboratuvar referans aralıkları bakılan kite bağlı olarak değişkenlik gösterdiğinden C3 ve C4 için doz titrasyonu ile karşılaştırma yapılamadı.

ENA profili 147 hastanın 107 (%72.8) sinde pozitif. 107 ENA pozitif hasta ENA profili içinde bakılan antikorlar açısından değerlendirildiğinde; anti-Ro-52 39 (%36.4), anti Ss-A 41 (%38.3), anti Ss-B 19 (%17.8), anti- nücleosomes 54 (%50.5), anti-Sm RNP 30(%28), anti- Sm 14(%13.1), anti-Ribozomal P Protein 10 (%9.3), anti- Histones 36 (%33.6), AMA M2 1(%0.9) hastada pozitif saptandı (**Tablo 16**).

**Tablo 16:** ENA antikorlarının dağılımı

ENA otoantikor	Hasta sayısı	Sıklık (%) (n <sup>1</sup> : 107 )	Sıklık (%) (n <sup>2</sup> : 147)
Ro-52	39	36.4	26.5
Ss-A	41	38.3	28
Ss-B	19	17.8	13
Nücleosomes	54	50.5	37
ds DNA	44	41.1	30
Sm-RNP	30	28	20
Sm	14	13.1	9.5
Ribozomal Protein P	10	9.3	7

<b>Histones</b>	36	33.6	24.5
<b>AMA-M2</b>	1	0.9	0.7

n<sup>1</sup>: ENA pozitif hasta sayısı, n<sup>2</sup>: Toplam hasta sayısı

Romatoid faktör (RF) 97 (%66) hastada negatif, 50 (%34) hastada pozitif saptandı. Romatoid faktörü pozitif olan 40 hastada artrit varken, 10 hastada yoktu. Romatoid faktör pozitif olan 50 hastanın RF titrelerinin ortalaması 86.12±93.35 IU/ mL olarak saptandı.

Çalışmada özellikle CCP otoantikoruna ile SLE' nin klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki değerlendirilmeye çalışıldı. RF ile olan istatistiksel anlamlılık dışında tüm bulgularla herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum anti- CCP pozitif hasta sayısının negatif hasta sayısına göre az olmasından kaynaklanabilir. Anti- CCP ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi gösteren p değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir (**Tablo 17**). Sadece RF ile anti- CCP arasında anlamlı bir ilişki vardı (p: 0.032). Anti- CCP pozitif 10 hastanın 7 sinde artrit vardı ve tümü poliartiküler tutulum şeklindeydi. Ayrıca bu 7 hastanın 5' inde RF de pozitif. Böylece hem anti- CCP hem de RF pozitif olan artritli hasta sayısı 5 olarak saptandı. RF pozitif 50 hastanın 40' ında artrit vardı. Bu 40 hastanın 1' i monoartrit, 1' i oligoartrit, 38' i ise poliartitliydi. Artrit ve artrit paterni ile anti- CCP ve RF arası ilişkiyi gösterir tablo aşağıdadır (**Tablo 18-19**).

**Tablo 17:** Anti-ccp ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

	<b>Anti-CCP (+)</b> <b>n: 10</b>	<b>Anti-CCP (-)</b> <b>n: 137</b>	<b>p-değeri</b>
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	7	118	0.173
<b>Malar rash (+)</b>	4	68	0.746
<b>Diskoid rash (+)</b>	2	21	0.656
<b>Fotosensitivite (+)</b>	6	80	1.000
<b>Oral ülser (+)</b>	2	41	0.724
<b>Alopesi (+)</b>	0	17	0.606
<b>Artrit (+)</b>	7	93	1.000
<b>Renal tutulum (+)</b>	5	68	1.000
<b>Serözit (+)</b>	5	38	0.157
<b>Plevral tutulum (+)</b>	3	26	0.414
<b>Perikardiyal tutulum (+)</b>	3	27	0.427
<b>Nörolojik tutulum (+)</b>	0	14	0.599
<b>Hematolojik tutulum (+)</b>	8	123	0.298
<b>Hemolitik anemi(+)</b>	0	14	0.599

Lenfopeni(<1500/mL) (+)	8	122	0.325
Lökopeni(<4000/ mL) (+)	2	61	0.189
Trombositopeni(<100.000/ mL)(+)	2	24	0.691
Anti-dsDNA (+)	6	85	1.000
Anti-Sm (+)	2	15	0.325
C3 (düşük)	6	80	1.000
C3 (normal)	4	56	
C4 (düşük)	6	65	0.561
C4 (normal)	4	71	
ACA (+)	0	25	0.228
ACA (-)	9	87	
LAK (+)	2	23	0.832
LAK (-)	5	58	
Direkt Coombs (+)	2	39	0.768
Direkt Coombs (-)	2	32	
ENA profili (+)	6	101	0.461
Ro-52 (+)	0	39	0.063
Ss-A (+)	0	41	0.062
Ss-B (+)	0	19	0.361
Nücleosomes (+)	3	51	0.746
dsDNA (+)	4	40	0.487
Sm-RNP (+)	2	28	1.000
Sm (+)	2	12	0.243
Histones (+)	4	32	0.260
Ribozomal P protein (+)	0	10	1.000
<b>Romatoïd Faktör(RF) (+)</b>	<b>7</b>	<b>43</b>	<b>0.032*</b>
Tanı Yaşı	47.5 (30.50-59.25) yıl	42.00 (34.00-52.00)	0.672
Şik. İle tanı arası geçen süre	7.00 (0.75-47.25) ay	5.00(1.00-24.00) ay	0.856
Takip süresi	54.00 (12.75-121.50) ay	73.72(37.00-110.00) ay	0.595
Hastalık süresi	79.00 (13.50-121.75) ay	86.00 (48.00-145.00) ay	0.250

Tanı yaşı, Şikâyeti ile tanı arası geçen süre, Takip süresi, Hastalık süresinin verileri *median (25.persantil-*

*75.persantil)* şeklindedir. (+): Klinik bulgular için 'VAR', laboratuvar bulguları için 'POZİTİF' anlamındadır. **Şik.**

**İle tanı arası geçen süre:** Şikâyeti ile tanı arası geçen süre

**Tablo 18:** Artrit ile anti- CCP ve RF arası ilişki

Anti CCP			Artrit		Total
			Yok	Var	
Negatif	RF	Negatif	36	58	94
		Pozitif	8	35	43
	Toplam		44	93	137
Pozitif	RF	Negatif	1	2	3
		Pozitif	2	5	7
	Toplam		3	7	10
Toplam	RF	Negatif	37	60	97
		Pozitif	10	40	50
	Toplam		47	100	147

**Tablo 19:** Artrit paterni ile anti- CCP ve RF arası ilişki

Anti- CCP			Artrit paterni				Toplam
			Yok	Monoartrit	Oligoartrit	Poliartrit	
Negatif	RF	Negatif	36	2	2	54	94
		Pozitif	8	1	1	33	43
	Toplam		44	3	3	87	137
Pozitif	RF	Negatif	1	0	0	2	3
		Pozitif	2	0	0	5	7
	Toplam		3	0	0	7	10
Toplam	RF	Negatif	37	2	2	56	97
		Pozitif	10	1	1	38	50
	Toplam		47	3	3	94	147

Hastalar tanı yaşı, şikayetleri ile tanı arası geçen süre, hastalık süreleri ve takip süreleri açısından anti- CCP ile karşılaştırıldı. Anlamlı bir ilişki bulunamadı (**Tablo 20**).

Hastaların ENA profili içinde bakılan Ro52, SsA, SsB, Nucleosomes, ds DNA, Sm-RNP, Sm, Histones ve Ribozomal P Protein antikörleri ile cinsiyet, malar raş, diskoid raş, fotosensitivite, oral ülser, alopesi, artrit, artrit paterni, böbrek tutulumu, serözit, plevral tutulum, perikardiyal tutulum, nörolojik tutulum, hematolojik tutulum, hemolitik anemi, lenfopeni, lökopeni, trombositopeni, RF bulguları arasındaki ilişki istatistiksel anlamlılık



açısından karşılaştırıldı. Aşağıdaki tablolarda bu karşılaştırma p değerleri ile beraber ayrıntılı olarak bulunmaktadır (**Tablo 22a, 22b, 22c**).

Cinsiyet ile hiçbir klinik bulgu arasında anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen, laboratuvar bulgularından lupus antikoagülanı ( $p:0.033$ ), Ro-52 ( $p:0.031$ ) ve Ss-A ( $p:0.017$ ) antikoru arasında anlamlı ilişki saptandı.

Hastalar böbrek tutulumu açısından yaş gruplarına ayrılarak karşılaştırıldı. 50 yaş altı ile 50 yaş ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında, böbrek tutulumu ile bu yaş grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p:0.246$ ). Yani geç başlangıçlı lupusta böbrek tutulumu sıklığı erken başlangıçlı lupusla aynıydı. Ayrıca hastalar tanı yaşıyla böbrek tutulumu açısından da karşılaştırıldı. Anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 20**). Anti- nücleosomes ve anti- histones pozitifliği ile böbrek tutulumu arasında anlamlı ilişki vardı. Ancak anti-Sm ve anti-ds DNA ile böbrek tutulumu arası anlamlı bir ilişki yoktu. Ayrıca tanı yaşı ile renal tutulum arası ilişki değerlendirildiğinde aralarında anlamlı ilişki olmadığı görüldü ( $p:1.000$ ). Böbrek tutulumu olan hastalar kompleman düzeyi ile karşılaştırıldığında ise C3 düzeyi düşük olanlarda renal tutulum sıklığının daha yüksek olduğu görüldü ( $p:0.029$ ). Ancak C4 düzeyi ile aralarında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

**Tablo 20:** Tanı yaşı ile böbrek tutulumunun karşılaştırılması [ median (25.persantil-75.persantil) ]

	Böbrek tutulumu var n: 73	Böbrek tutulumu yok n: 74	p- değeri
Tanı Yaşı	31.00 (25.33-42.33) ay	34.33 (27.95-45.43) ay	0.116

Malar raş, diskoid raş ve fotosensitivite gibi cilt bulguları ile anti- Sm arasında; alopesiyle ise anti- Sm ve anti- Ribozomal P proteini arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Hastalar cinsiyet ile Ro52 ve SsA antikorları ile çapraz karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Anti- Ro52 pozitif 41 hastanın 40' ı; anti- SsA pozitif 39 hastanın 38' i kadındı.

Eklem tutulumu (artrit) ile nücleosomes ve histones antikoru arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Ayrıca RF pozitif 50 hastanın 40' ında artrit vardı. Bu da RF ile artrit arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdi ( $p:0.041$ ). Hastalar 50 yaş altı ve üstü olarak

iki gruba ayrıldığında eklem tutulum açısından aralarında anlamlı farklılık saptanmadığı gibi tanı yaşı ile de eklem tutulumu arasında anlamlı ilişki görülmedi.

Genel olarak serözit saptanan hastalarla, özelde ise perikardiyal tutulumu olan lupuslularla anti- Histones pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki olmasına rağmen ( $p<0.05$ ), plevral tutulumla herhangi bir otoantikör arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi ( $p>0.05$ ).

Hastalar hematolojik tutulum ile ENA antikorları açısından da değerlendirildi. Hematolojik tutulumlu hastalarda nücleosomes ve ds DNA antikorlarının pozitifliğinin yüksek olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Ayrıca hemolitik anemi ile anti- ds DNA ve anti- Ribozomal Protein P; lenfopeni ile anti- nücleosomes ve anti- ds DNA; lökopeni ile anti- nücleosomes, anti- Sm ve anti- histones; trombositopeni ile anti- nücleosomes antikorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $p<0.05$ ). Direct Coombs pozitifliği olan hastalarda hemolitik aneminin beraber görülme oranı belirgin yüksekti ( $p:0.038$ ).

Lupus antikoagülanı ile anti-Kardiyolipin arasında istatistikle anlamlı ilişki saptandı ( $p:0.007$ ) (Tablo 21).

**Tablo 21:** LAK ile ACA arası ilişkiyi gösterir çapraz tablo

	<b>LAK pozitif n:25</b>	<b>LAK negatif n:63</b>	<b>p-değeri</b>
<b>ACA pozitif n:25</b>	11	9	0.007
<b>ACA negatif n:96</b>	14	54	

RF ile ENA profili içinde bakılan antikorlardan Ro-52, Ss-A, Ss-B arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (Tablo 22a).

**Tablo 22a:** ENA pozitif hastalardaki otoantikörlerle klinik ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki (\*: $p$  düzeyi  $<0.05$ )

	Ro- 52			Ss- A			Ss- B		
	(+) n:39	(-) n:68	p- değeri	(+) n:41	(-) n:66	p- değeri	(+) n:19	(-) n:88	p- değeri
<b>Cinsiyet (K)</b>	24	52	<b>0.031*</b>	25	51	<b>0.017*</b>	10	66	0.346

Malar Rash(+)	23	49	0.204	25	47	0.104	13	59	0.116
Diskoid Rash(+)	7	16	0.838	7	16	0.966	5	18	0.181
Fotosensitivite(+)	27	59	0.163	28	58	0.190	15	71	0.091
Oral Ülser(+)	13	30	0.654	15	28	0.311	6	37	1.000
Alopesi(+)	8	9	0.075	7	10	0.249	3	14	0.463
Artrit(+)	26	74	0.990	26	74	0.583	12	88	0.823
Artrit Paterni:									
-Monoartrit	0	3	0.610	0	3	0.465	0	3	0.914
-Oligoartrit	0	3		0	3		0	3	
-Poliartrit	26	68		26	68		12	82	
Böbrek Tut. (+)	23	50	0.242	19	54	0.752	10	63	0.975
Serözit(+)	8	35	0.232	10	33	0.546	3	40	0.266
Plevral Tut. (+)	6	23	0.575	8	21	1.000	3	26	0.767
Perikard. Tut. (+)	6	24	0.499	7	23	0.692	2	28	0.365
Nörolojik Tut. (+)	4	10	1.000	4	10	1.000	3	11	0.393
Hem. Tut. (+)	35	96	1.000	39	92	0.236	18	113	0.695
H. Anemi (+)	4	10	1.000	1	13	0.113	1	13	0.695
Lenfopeni(+)	35	95	1.000	39	91	0.154	18	112	0.699
Lökopeni(+)	18	45	0.767	18	45	1.000	9	54	0.859
Trombosit.(+)	7	19	1.000	8	18	0.905	2	24	0.528
RF	20	30	<b>0.014*</b>	22	28	<b>0.003*</b>	11	39	<b>0.036*</b>

**Tut.** : Tutulum, **RF**: Romatoid Faktör, **H. Anemi**: Hemolitik Anemi, **Hem. Tut.** : Hematolojik Tutulum, **Perikard. Tut.** :Perikardiyal Tutulum, **Trombosit.** : Trombositopeni, **K**: Kadın

**Tablo 22b:** ENA pozitif hastalardaki otoantikorlarla klinik ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki (\*:*p düzeyi <0.05*)

	Nücleosomes			ds DNA			Sm RNP		
	(+) n: 54	(-) n:53	p- değeri	(+) n:44	(-) n:63	p- değeri	(+) n:30	(-) n:77	p- değeri
Cinsiyet (K)	28	48	0.757	24	52	0.325	20	56	1.000
Malar Rash(+)	27	45	0.850	18	54	0.272	19	53	0.119

Diskoid Rash(+)	6	17	0.359	7	16	1.000	7	16	0.257
Fotosensitivite(+)	34	52	0.508	28	58	0.520	20	66	0.418
Oral Ülser(+)	18	25	0.522	16	27	0.298	11	32	0.438
Alopesi(+)	5	12	0.690	5	12	1.000	6	11	0.117
Artrit(+)	45	55	<b>0.04*</b>	34	66	0.168	17	83	0.202
Artrit Paterni:									
Monoartrit	1	2	<b>0.013*</b>	1	2	0.218	0	3	0.055
Oligoartrit	2	1		2	1		2	1	
Poliartrit	42	52		31	63		15	79	
Böbrek Tut. (+)	34	39	<b>0.014*</b>	27	46	0.094	15	58	1.000
Serözit(+)	17	26	0.791	15	28	0.519	9	34	1.000
Plevral Tut. (+)	8	21	0.355	8	21	0.935	5	24	0.830
Perikard. Tut. (+)	15	15	0.140	12	18	0.260	7	23	0.848
Nörolojik Tut. (+)	7	7	0.429	5	9	0.760	4	10	0.485
Hem. Tut. (+)	53	78	<b>0.016*</b>	43	88	<b>0.040*</b>	29	102	0.194
H. Anemi (+)	8	6	0.169	10	4	<b>0.001*</b>	1	13	0.302
Lenfopeni(+)	53	77	<b>0.011*</b>	43	87	<b>0.043*</b>	29	101	0.197
Lökopeni(+)	31	31	<b>0.011*</b>	22	41	0.336	17	46	0.132
Trombosit.(+)	16	10	<b>0.008*</b>	10	16	0.417	4	22	0.665
RF	19	31	0.962	14	36	0.859	13	37	0.321

Tut. : Tutulum, RF: Romatoid Faktör, H. Anemi: Hemolitik Anemi, Hem. Tut. : Hematolojik Tutulum, Perikard. Tut. :Perikardiyal Tutulum, Trombosit. : Trombositopeni, K: Kadın

**Tablo 22c:** ENA pozitif hastalardaki otoantikörlerle klinik ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki (\*:p düzeyi <0.05)

	Sm			Histones			Rib. P- Protein		
	(+) n:14	(-) n:93	p- değeri	(+) n:36	(-) n:71	p- değeri	(+) n:10	(-) n:97	p- değeri
Cinsiyet (K)	11	65	1.000	17	59	0.072	6	70	1.000
Malar Rash(+)	11	61	<b>0.041*</b>	19	53	0.739	7	65	0.203

Diskoid Rash(+)	5	18	<b>0.046*</b>	5	18	0.944	2	21	0.656
Fotosensitivite(+)	13	73	<b>0.014*</b>	20	66	0.827	5	81	0.742
Oral Ülser(+)	5	38	0.552	15	28	0.094	3	40	1.000
Alopesi(+)	5	12	<b>0.012*</b>	5	12	0.565	4	13	<b>0.017*</b>
Artrit(+)	8	92	0.377	31	69	<b>0.013*</b>	8	92	0.503
Artrit Paterni:									
Monoartrit	0	3	0.266	1	2	<b>0.034*</b>	0	3	0.283
Oligoartrit	1	2		2	1		1	2	
Poliartrit	7	87		28	66		7	87	
Böbrek Tut. (+)	8	65	0.758	24	49	<b>0.031*</b>	4	69	0.760
Serözit(+)	3	40	0.758	17	26	<b>0.012*</b>	1	42	0.282
Plevral Tut. (+)	2	27	0.738	8	21	0.848	1	28	0.687
Perikard.Tut. (+)	3	27	1.000	14	16	<b>0.003*</b>	1	29	0.688
Nörolojik Tut. (+)	2	12	0.625	4	10	0.746	2	12	0.243
Hem. Tut. (+)	14	117	0.365	35	96	0.120	10	121	0.602
H. Anemi (+)	2	12	0.625	5	9	0.332	4	10	<b>0.008*</b>
Lenfopeni(+)	14	116	0.372	35	95	0.072	10	120	0.606
Lökopeni(+)	10	53	<b>0.047*</b>	23	40	<b>0.006*</b>	7	56	0.099
Trombosit.(+)	2	24	1.000	8	18	0.569	2	24	0.691
RF	7	43	0.237	14	36	0.611	4	46	735

**Tut.** : Tutulum, **RF**: Romatoid Faktör, **H. Anemi**: Hemolitik Anemi, **Hem. Tut.** : Hematolojik Tutulum, **Perikard. Tut.** :Perikardiyal Tutulum, **Trombosit.** : Trombositopeni, **K**: Kadın

**Tablo 23a:** Çalışmamızdaki hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin farklı ülkelerden yapılan SLE çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılması

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
H.sayısı	147	624	410	110	100	73	34	58	147	23	111
Hast.başl. yaşı	35	25.3	28	-	32	19	-	29	35.1	38	-
K/E	5.6/1	9.8/1	6.6/1	-	11.5/1	23/1	-	9.9/1	12.4/1	10.5/1	-
Malar raş	% 49	% 47.9	% 60.5	% 62	% 63	-	% 26	% 58	% 30	% 61	% 55
D. raş	% 15.6	% 17.6	% 49	% 12.8	% 18	-	% 23	% 10	% 10	% 9	% 29
Fotosens.	% 41.5	% 30.6	% 60.5	% 45	% 53	-	% 4	% 45	% 51	% 44	% 33
O. ülserler	%29.3	% 39.1	% 54.5	% 23.9	-	% 11.9	% 15	% 24	% 37	% 30	% 22
Artrit	% 68	% 80.4	% 28	% 86.2	% 78	% 47.8	%94	%84	%91	%61	%62
Serözit	% 29.3	% 27.4	% 38	% 16.5	% 45	-	%15	%36	%37	%30	%28

<b>B. tutulum</b>	%49.7	% 47.9	% 48	% 46.8	% 43	% 50.7	%18	%39	%22	%26	%49
<b>N. tutulum</b>	% 9.5	% 27.9	% 31.5	% 15.6	% 25	% 33.8	%24	%27	%9	%22	%17
<b>H. tutulum</b>	% 89.1	% 82.7	% 78	% 60.5	% 81	-	-	-	-	%61	%61
<b>Lökopeni</b>	% 42.9	% 30.1	% 64.5	% 51	-	% 23.5	%48	-	-	-	-
<b>Lenfopeni</b>	% 88.4	% 10.9	% 43	-	% 50	% 49	-	-	-	-	-
<b>Trom.peni</b>	% 17.7	% 10.9	% 44.5	% 17.4	% 12	% 10.4	%12	%22	-	-	-
<b>ANA(+)</b>	% 98	% 99.7	% 93	% 98.2	% 100	% 97	%100	%96	%97	%100	-
<b>ds DNA ab.</b>	% 61.9	% 80.1	% 83	% 85.3	% 56	% 92	% 85	%78	%54	%57	-
<b>Anti-Sm</b>	% 11.6	% 41.6	-	% 18.3	% 61.2	% 50	% 18	% 10	%3	%36	-
<b>Anti-Ro</b>	% 27.8	% 53.1	-	% 55	-	% 44	% 39	% 25	-	-	-
<b>Anti-La</b>	% 13	% 26.6	-	% 22	-	% 41	% 15	% 19	-	-	-
<b>ACA</b>	% 20.6	-	% 26	-	% 37	% 47	% 45	-	-	% 22	-
<b>LAK</b>	% 28.4	% 27	-	% 16.5	-	-	-	% 15	-	-	-

**H.sayısı:** Hasta sayısı, **Hast.başl. yaşı:** Hastalık tanı yaşı, **K/E:** Kadın/Erkek oranı, **D.raş:** Diskoid raş, **Fotosens.:**

Fotosensitivite, **O. Ülserler:** Oral ülserler, **B. Tutulumu:** Böbrek tutulumu, **N. Tutulum:** Nöropsikiyatrik tutulum, **H.**

**Tutulum:** Hematolojik tutulum, **Trom.peni:** Trombositopeni, **ds DNA Ab.:** ds DNA antikor, **ACA:** Anti- Kardiyolipin

Antikoru, **LAK:** Lupus Antikoagülanı

**A:** Bizim çalışmamız, 2015, Türkiye, **B:** ASAl Arfaj ve ark., 2008, Suudi Arabistan, **C:** M.A.Nazarinia ve ark., 2008, İran, **D:** Al Saleh ve ark., 2008, Birleşik Arap Emirlikleri, **E:** M.H.Houman ve ark., 2004, Tunus, **F:** Al Maini MH Ve ark., 2003, Umman, **G:** Habib ve Saliba, 2002, İsrail, **H:** Cervera ve ark., 1993, Avrupa, **I:** Hopkinson ve ark., 1999, İngiltere, **J:** Phan ve ark., 1999, Vietnam, **K:** Tickly Ve ark., 1996, Güney Afrika

**Tablo 23b:** Çalışmamızdaki hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin farklı ülkelerden yapılan SLE çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılması

	L	M			N	O	P	R			S	T
		M1	M2	M3				R1	R2	R3		
<b>H. sayısı</b>	1000	70	88	71	196	1366	100	63	28	381	695	96
<b>Hast.başl. yaşı</b>	-	34.2	35.4	42.8	31	24.5	32	32	30	31	30.2	-
<b>K/E</b>	10.9/1	15.7/1	8.1/1	4.6/1	7.2/1	11/1	11.5/1	9.5/1	6/1	13.1/1	9.6/1	-
<b>Malar raş</b>	% 31.1	-	-	-	% 29	% 58.5	% 52	% 64	% 26	% 63	% 68.1	% 63
<b>D. raş</b>	% 7.8	-	-	-	% 14	% 7	% 19	% 18	% 20	% 7	% 8.7	% 13
<b>Fotosens.</b>	% 22.9	% 93	% 92	% 94	% 6	% 48	% 16	% 29	% 14	% 32	% 27.6	% 62
<b>O. ülserler</b>	% 12.5	-	-	-	% 19.7	% 55	% 40	% 26	% 25	% 32	% 16.3	% 26
<b>Artrit</b>	% 48.1	% 93	% 94	% 89	% 38	% 85	% 95	% 54	% 68	% 62	% 73.6	% 79
<b>Serözit</b>	-	% 62	-	-	% 22	% 22	% 40	% 22	% 19	% 21	%20.8	% 45
<b>B. tutulum</b>	% 27.9	% 68	% 59	% 32	% 33	% 73	% 50	% 55	% 49	% 56	% 56.7	% 41
<b>N. tutulum</b>	% 19.4	% 90	% 67	% 59	% 26	% 38	% 19	% 10	% 28	% 14	% 7.3	% 13
<b>H. tutulum</b>	-	-	% 86	% 77	-	% 21	% 47	% 78	% 83	% 79	-	% 72
<b>Lökopeni</b>	-	-	-	-	% 22	% 16	-	-	-	-	-	-
<b>Lenfopeni</b>	-	-	-	-	-	% 14	-	-	-	-	-	-
<b>Trom.peni</b>	-	-	-	-	% 26	% 11	-	-	-	-	-	-
<b>ANA(+)</b>	-	% 98.6	% 97.7	% 91.4	% 86	% 98	% 87	%90.5	% 91.7	% 93.4	% 97.8	% 99
<b>ds DNA ab.</b>	-	% 44.3	% 40.9	% 21.1	% 74	% 55	% 50	% 86	% 85.8	% 85.6	% 52.2	% 92
<b>Anti-Sm</b>	% 10	% 4.5	% 9.5	% 4.4	% 50	% 29	-	%34.5	% 27	% 26.1	% 48.3	-
<b>Anti-Ro</b>	-	% 31.3	% 38.1	% 36.8	-	% 34	-	-	-	-	-	-

<b>Anti-La</b>	-	% 7	% 10.9	% 4.8	-	% 14	-	-	-	-	-	-
<b>ACA</b>	-	-	-	-	% 35	% 34.5	-	-	-	-	-	-
<b>LAK</b>	-	-	-	-	-	% 11	-	-	-	-	-	-

**H.sayısı:** Hasta sayısı, **Hast.başl. yaşı:** Hastalık tanı yaşı, **K/E:** Kadın/Erkek oranı, **D.raş:** Diskoid raş, **Fotosens.:**

Fotosensitivite, **O. Ülserler:** Oral ülserler, **B. Tutulumu:** Böbrek tutulumu, **N. Tutulum:** Nöropsikiyatrik tutulum, **H.**

**Tutulum:** Hematolojik tutulum, **Trom.peni:** Trombositopeni, **ds DNA Ab.:** ds DNA antikoru, **ACA:** Anti- Kardiyolipin

Antikoru, **LAK:** Lupus Antikoagülanı

**L:** Cervera ve ark., 2009, Avrupa; **M:** Alarcon ve ark., 1999, Amerika, LUMINA çalışması

(**M1:** İspanyol Amerikalılar, **M2:** Afrika kökenli Amerikalılar, **M3:** Beyaz Amerikalılar);

**N:** Rabbani ve ark., 2004, Pakistan; **O:** Malaviya ve ark., 1997, Hindistan; **P:** Uthman ve

ark., 1999, Lübnan; **R:** Thumboo ve ark ( **R1:** Malezyalı, **R2:** Hindistanlılar, **R3:**

Çinliler); **S:** J.Wang ve ark., 2006, Çin; **T:** H.Lausttrup ve ark., 2009, Danimarka

## 5.TARTIŞMA

Sistemik Lupus Eritematozus, etiyojisi bilinmeyen, birçok organı etkileyebilen, otoantikör üretimi ve immün kompleks yapımının olduğu, heterojen klinik ve laboratuvar bulgularına sahip, başlıca deri, seröz zarlar, eklemler ve böbrek tutulumu ile giden, kronik, otoimmün, remisyon ve ataklarla seyreden inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır [1, 2].

Hastalık farklı coğrafik bölgelerde farklı sıklıklarda, farklı klinik ve laboratuvar özellikleri ile görülebilmektedir. Hastalık prevalansı ve insidansı, hastalığın daha iyi tanınması ve bilinirliğinin artması nedeniyle 1980 sonrası yapılan çalışmalarda daha doğru olarak bildirilmiştir.

Lupus hastalığının semptomlarının başlangıç yaşı ya da tanı yaşı farklı etnik toplumlarda ve ülkelerde değişiklikler göstermektedir. Demografik çalışmalarda hastalığın kadınlarda en yoğun olarak 3. dekatta görüldüğü saptanmıştır. Ancak bu genellemenin Avrupa için tam olarak geçerli olmadığını gösteren çalışmalar vardır. İngiltere’de yapılan çalışmada pik yaş ortalaması 50-54 yaş [237], Kanada’da 45-64 yaş, Norveç [190] ve Yunanistan’da [193] ise 39 olarak saptanmıştır. Asya kıtasından yapılan çalışmalarda ortalama tanı yaşı Malezya’da 24-26 [194], Filipinler’ de 24 [191], Hindistan’ da 24-25 yaş [195] olarak gözlenmiştir. Bazı arap ülkelerinde de düşük tanı yaşı, örneğin Umman’ da [200] ve Suudi Arabistan’da [196] sırasıyla 20 ve 25 yaş, Tunus’da 32.5 [201] yaş olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar Avrupalı hastalarda tanı yaşının Asyalı, Afrikalı, Arap, Orta ve Güney Amerikalılar’a göre daha ileri olduğunu göstermiştir [197]. Bizim yaptığımız çalışmada hastaların ortalama tanı yaşı 35, ortalama semptom ile tanı arasındaki geçen süre 28 aydı. 2015 itibariyle hastaların yaş ortalaması 43.9±11.85 yıl (min-max: 19-74, median: 42) bulundu. Çalışmamızda 50 yaş üstü SLE tanısı alan erkek sayısı 3 (%2), kadın sayısı 18 (%12) idi. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının Avrupa kohort çalışması [198] ve LUMINA çalışmasındaki [192] hastaların yaş ortalaması ile benzer olduğu ancak diğer Asya ve Afrika ülkelerinden yapılan çalışmalar ile Cervera ve arkadaşlarının Avrupalı hastalarla yaptığı çalışmaya göre (29 yaş) daha yüksek olduğu izlendi [199].

SLE daha çok kadınlarda görülen otoimmün bir hastalıktır. Prevalans ve insidans oranları ile kadın/erkek (K/E) oranları farklı coğrafik bölgelerde farklı görülmektedir. Yaptığımız çalışmada kadın/erkek oranı 5.6/1 saptandı. Elde edilen oran literatür verileri



ile karşılaştırıldığında; Avrupa 9.9/1 [204], Hindistan 11.1/1 [195], Tunus 11.5/1 [201], Suudi Arabistan'da 9,8/1 [196], LUMINA çalışmasındaki Afrika kökenli Amerikalılar 8.1/1 [192] ve Pakistan' da 7,2/1 [205] yapılan çalışma verilerine göre düşük ancak Lübnan' da 6.4/1 [202] ve İran'da 6.6/1 [203] yapılan çalışmalardaki oranlarla benzer sonuçlar elde edildi. LUMINA çalışmasındaki beyaz hastalarda 4,6/1 [192] yapılan çalışmaya göre ise daha yüksekti.

Çalışmamızda diğer yapılan bir çok çalışmaya nazaran hematolojik tutulum % 89.1 oranla birinci, artiküler tutulum % 68 oranla ikinci ve fotosensitivite ise % 58.5 oranla üçüncü sıklıktaydı. Avrupalı SLE hastalarında mukokutanöz tutulum, özellikle de fotosensitivite diğer birçok etnik gruptaki hastalara göre daha fazla görülmektedir [206-208]. Buna karşın Afrika kökenli hastalarda Avrupalı hastalara nazaran diskoid raş daha sık, malar raş ve fotosensitivite daha az sıklıkla izlenmektedir [207, 209]. Çalışmamızda fotosensitivite % 58.5 ve malar raş %49 oranında tespit edildi. Bu oranın LUMINA çalışmasında verilen fotosensitivite oranlarına (Afrika kökenli Amerikalılar'da % 92, İspanyollar'da %93 ve beyaz hastalarda %94) göre daha düşük olduğu gözlenirken [192], Avrupa' da yapılan çalışmalarla [199, 204, 214] diğer Asya ülkelerinde yapılan bazı çalışmalara göre belirgin yüksek olduğu gözlenmiştir [201, 203]. Malar raş sıklığı %49 oranla İran [203], Tunus [201], Güney Afrika, Suudi Arabistan [196] , Lübnan [202], Irak [210] ve Asya' dan (Çin, Japon, Vietnam) [211, 212, 215] yapılan çalışmalardaki oranlarla benzerken; Avrupa [214], Hindistan [195] ve Pakistan' da [205] yapılan çalışmalardaki oranlara göre belirgin yüksek olarak gözlenildi. Hem fotosensitivite hem de malar raş sıklığının fazla olması Avrupalı hastalara göre Türk hastaların daha fazla güneşe maruz kalmasına ve/veya Hindistan, Pakistan ve Senegalli hastalara göre daha açık cilt rengine sahip olmaları sonucunda oluşmuş olabileceği şeklinde yorumlanabileceği düşünüldü. LUMINA çalışması Afrika kökenli Amerikalılar, İspanyollar ve beyaz hastalarda en yüksek fotosensitivite oranını bildirirken [192], Rabbani ve arkadaşlarının Pakistan' da yaptıkları çalışma ile en düşük malar raş (%29 ) ve fotosensitivite (%6) oranlarını bildirmişlerdir [205].

Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda mukoz membranların tutulumu %25 ile %45 arasında değişmektedir [216]. En sık tutulum şekli bukkal mukazoda ve /veya damakta görülen ağrısız mukozal ülserlerdir. Çalışmamızda oral ülser görülme sıklığı %29 oranında

iken, diğ er ÷lkelerden yapılan çalışmalarda, Tunus ve Avrupa'dan yapılan çalışmalar dışında, bu oran %16-40 oranında bildirilmiştir [203, 205, 211,214, 217]. Oysa M.H.Houman ve arkadaşlarının Tunuslu hastalarda yaptığı çalışmada oral ÷lser oranı % 4 olarak [201], Cervera ve arkadaşlarının Avrupa' da yaptığı 1000 hastalık kohort çalışmasında ise % 8.2 oranla belirgin dūřuk saptamıştır [204].

SLE' li hastalarda kas iskelet sistemi tutulumu hastanın tıbbi merkeze başvurarak tanı almasını sağlayan temel tutulumlar arasındadır. Artrit ve artralji hastaların yaklaşık %95' ten fazlasında izlenmektedir ve hastaların % 50' sinde başlangıç semptomları arasında yer almaktadır [51, 52]. Yaptığımız çalışmada hastalarda kas iskelet sistemi tutulumunun subjektif şikâyetlerinden ziyade hekimin tanı koyduğu artrit göz önünde bulunduruldu ve istatistiksel hesaplama buna göre yapıldı. Çalışmamızda artrit gör÷lme sıklığı % 68 olarak saptandı. Artrit tutulumu tek eklem (monoartrit), 2- 4 eklem (oligoartrit) ve  $\geq 5$  eklem (poliartrit) olarak ayrı ayrı hesaplandı. Monoartrit % 3, oligoartrit % 3 ve poliartrit ise % 94 sıklıkta saptandı. Bu da SLE nin artrit paterni ile uyumlu bir bulgu idi. Yapılan bazı çalışmalarda anti-CCP pozitifliği olan hastalarda artrit erozivleşme ihtimalinin anti-CCP negatif hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [54-61]. Bu çalışmada eroziv artriti olan hasta saptanmadı. Anti- CCP pozitif 10 hastanın 7 sinde artrit vardı ve tümü poliartrit tutulumu şeklindeydi.

Artik÷ler tutulumun Suudi Arabistan [196], Birleşik Arap Emirlikleri, Tunus [201], İsrail, İngiltere [237], Hindistan [195], Lübnan [202] ve Danimarka' da [189] yapılan çalışmalara göre daha dūřuk oranda; İran [203], Umman [200], Pakistan [205] ve Cervera ve arkadaşlarının yaptıkları Avrupa çalışmasına göre ise daha yüksek olduğu saptanmıştır [199]. Ayrıca çalışmamızda anti- histon ve anti- nükleozom ile artrit arasında anlamlı ilişki olduğu gör÷ldü. Hastalar erken başlangıçlı (0- 49 yař) ve geç başlangıçlı ( $\geq 50$  yař) lupus olarak iki gruba ayrılıp, eklem tutulumu ile aralarındaki ilişki ağıısından değerlendirildi. Anlamlı bir sonuç saptanmadı.

Anemi, lökopeni, lenfopeni ve trombositopeniyi içeren sitopeniler SLE' li hastalarda sıklıkla görülür ve hastalığın tanı kriterleri içerisinde yer alır. Hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara bağlı olabilir [1]. SLE' li hastaların yaklaşık %10' unda hemolitik anemi gör÷lmektedir ve sıklıkla direkt Coombs testi pozitifdir [150]. Lökopeni hastalarda sıktır,

genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. SLE' de trombositopeniye sebep olabilecek birçok neden mevcuttur. En önemli neden, immün aracılı trombosit yıkımıdır. Trombositlere bağlanan immunglobulinler nedeniyle trombositlerin dalakta yıkılması ile sonuçlanan idiopatik trombositopenik purpura SLE' li hastalarda hastalığın ilk bulgusu olabileceği gibi hastalık takibinde de gelişebilmektedir [1, 154]. Yaptığımız çalışmada hematolojik tutulum % 89.1 oranla birinci sırada gözlemlendi. Hemolitik anemi %9.5, lökopeni %42.9, lenfopeni %88.4 oranında ve trombositopeni sıklığı ise %17.7 olarak saptandı. Lökopeni oranı Suudi Arabistan [196], Umman [200], Pakistan [205] ve Hindistan'da [195] yapılan çalışmalara göre daha yüksek; İran [203], İsrail [8] ve Birleşik Arap Emirlikleri' nde yapılan çalışmalara göre daha düşük oranda olduğu gözlemlendi. M.A.Nazarini ve arkadaşlarının İran' da yaptıkları çalışmada trombositopeni oranı % 44.6 olup dünya çapındaki bir çok çalışmaya göre belirgin yüksektir [203]. Alballa ve arkadaşlarının ise Suudi Arabistan' da yaptıkları çalışmada lenfopeni %70 olarak bildirmişlerdir ve bu oran Arap dünyasından bildirilen en yüksek lenfopeni oranıdır [235]. Lökopeni oranlarına bakıldığında özellikle Arap dünyasında yapılan iki çalışmada yüksek oranlar olduğu görülmüştür. Alballa ve arkadaşları Suudi hastalarda bu oranın %83 olduğunu, M.A. Nazarini ve arkadaşları ise İranlı hastalarda %64.4 olduğunu belirtmişlerdir [235, 203]. Malaviya ve arkadaşları yaptıkları Hindistan çalışmasında en düşük hematolojik tutulum oranları ile lökopeni, lenfopeni, trombositopeni oranlarının kendilerinde olduğunu bildirmişlerdir [195]. Çalışmamızdaki % 88.4' lük lenfopeni oranı ise bu çalışmalar içerisindeki en yüksek orandır.

Böbrek tutulumu SLE' de en önemli organ tutulumlarından biridir. Yapılan çok değişkenli analizlerde erkek cinsiyet, Afrika, İspanyol ve Asya kökenli Amerikalı olmak, 33 yaşından önce SLE tanısı almak böbrek tutulumu gelişiminde anlamlı olarak saptanmıştır [78]. Benzer bulgular Fransa ve İngiltere' de göçmen hastalarla yerli hastalar arasında yapılan karşılaştırma çalışmalarında da elde edilmiştir [218, 219]. Dünya sağlık örgütü (WHO) lupusun böbrek tutulumunu histopatolojilerine göre 6 sınıfta değerlendirmektedir. Sınıf I ve sınıf II lupus nefritlerinde prognoz daha iyidir [83]. Sınıf IV lupus nefriti, yaklaşık % 40 oranla en sık görülen glomerülonefrit olup prognozu da en kötü olan nefrit tipidir. Bunu %25 oranla sınıf III lupus nefriti ve %15 oranla da sınıf V lupus nefriti izlemektedir [1]. Lupusun membranöz glomerulonefriti (GN) diğer membranöz nefritlere göre tedaviye daha dirençlidir ve tedavi yanıtları orta derecededir

[83]. Sınıf V glomerulonefriti %10-20 gibi sıklıkla görülebilmektedir ve prognoz proteinüri düzeyine bağlıdır. Tedavi modalitelerinde ilerlemelere rağmen lupus nefriti özellikle İspanyollar' da [38, 229] ve Afrikan Amerikalı [116, 230, 231] hastalar başta olmak üzere tüm dünyada SLE' li hastalarda en önemli mortalite ve morbitide sebebidir [232- 234]. Yapılan çalışmalarda renal tutulumun Afrika kökenli hastalarda [220], Çinliler'de [238], Hindistanlılar'da [195], Afrika kökenli Amerikalılar'da ve İspanyolar'da daha sık izlendiği [192], Pakistanlılar'da [205], Avrupalılar' da [204] daha düşük oranlarda gözleendiği saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada renal tutulum oranı % 49.6 olarak saptandı. Çalışmamızdaki nefrolojik tutulum oranı Suudi Arabistan [196], İran [203], Birleşik Arap Emirlikleri [239], Umman [200], Güney Afrika çalışmaları [240] ile benzerken; Hopkins Lupus Kohort [214], Cervera ve arkadaşlarının yaptığı Avrupa çalışması [204] ile İsrail [8] ve Vietnam [215] çalışmalarındaki oranlar ise daha yüksektir. Çalışmamızın böbrek tutulumu oranı Amerika LUMINA [192] çalışmasındaki İspanyol Amerikalılar ve Afrika kökenli Amerikalılar ile J.Wang ve arkadaşlarının Çin' de yaptığı çalışmaya [194] göre daha düşüktür. Nefrolojik tutulum en yüksek olarak LUMINA çalışmasındaki İspanyol hastalar (%62) ile Afrika kökenli Amerikalı hastalarda (%59) gözlenmiştir [192, 235]. Çalışmamızda 68 hastaya renal biopsi yapılmıştı ve biyopsilerin %37' sinde sınıf IV, %22.9' unda sınıf II, %9.6' sında sınıf III, %8.2' sinde sınıf V, %4.1' inde sınıf VI lupus nefriti olduğu gözleendi. 73 böbrek tutulumlu hastanın 40' ının sınıf III, IV ve V olması çalışmamızdaki lupus nefritli hastalarda böbrek tutulumunun ağır olduğunu göstermektedir. M.H. Houman ve arkadaşlarının Tunus' ta yaptıkları çalışmada [201] lupus hastalarında nefrit ile perikardit, arteriyal hipertansiyon, kriyoglobulinemi ve antifosfolipid antikor sendromu arasında anlamlı ilişkili saptadıklarını, ancak herhangi bir antikorla özellikle de anti-ds DNA ile böbrek tutulumu arasında anlamlı ilişki görmediklerini belirtmişlerdir. Bu çalışmada da anti-ds DNA ile böbrek tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Avrupada yapılan, SLE' nin böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada, böbrek tutulumu olan hastalarda malar raş, psikoz, lenfadenopati, myokardit, perikardit, hipertansiyon klinik bulguları ile anemi, düşük kompleman seviyeleri ve yüksek titrede ds-DNA pozitifliğinin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir [219]. Ayrıca çalışmamızda C3 düzeyi ile böbrek tutulumu arasında da anlamlı ilişki olduğu gösterildi. Yine çalışmamız dâhilinde hastalar tanı aldıkları 50 yaş altı

ile 50 yaş ve üstü olarak iki gruba ayrılarak böbrek tutulumu açısından değerlendirildi. İki grup arasında böbrek tutulumu açısından anlamlı ilişki olmadığı saptandı.

Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerden biri de nöropsikiyatrik tutulumdur. SLE' de Nöropsikiyatrik lupus (NPSLE) sıklığı farklı çalışmalarda değişik oranlarda verilmekle birlikte, %10 ile %80 arası oranlar bildirilmiştir. Çalışmalarda farklı oranların bildirilmesinin nedeni; 1999 yılına kadar SLE' ye bağlı nöropsikiyatrik tutulumların belirlenmesinde ACR tarafından belirlenmiş bir nöropsikiyatrik tutulum sınıflamasının ve vaka bildirimlerinin olmamasıydı. Son zamanlarda NPSLE tutulum oranlarını araştırmaya yönelik yapılan daha spesifik çalışmalarda daha doğru sonuçlar alındığı düşünülmektedir. Mok CC ve arkadaşlarının Çin' de yaptıkları kohort çalışmasında, NPSLE oranını %28 olarak bildirirken, bu oran Kanada' da yapılan kohort çalışmasında %2.9 olarak ve SLICC kohort çalışmasında ise %7.5 olarak bildirilmiştir [236, 221, 222]. LUMINA çalışmasında nörolojik tutulum SLE hastalık başlangıç döneminde diğer etnik gruplara oranla beyaz hastalarda daha az izlenmiş, ayrıca bu çalışmada Afrika kökenli Amerikalı olmanın SLE hastalığının erken dönemlerinde nörolojik tutulumun olmasında bağımsız bir risk faktörü olarak saptandığı da belirtilmiştir [213]. Yine bu çalışmada Afrika kökenli Amerikalılar' da santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun Çinli Kanadalılar' a göre belirgin yüksek olduğu ancak Avrupalı Kanadalılar' la karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmediği belirtilmiştir [213]. Bir diğer LUMINA kohort çalışmasında NPSLE tutulumuna bağlı hasar oranlarının Teksaslı İspanyollar' da, Afrika kökenli Amerikalılar' da ve beyaz Amerikalılar' da benzer olduğu ancak Porto Rico' lu İspanyollar' da daha düşük izlendiği bildirilmiştir [223]. Yine bu çalışmada çok değişkenli analizlerde nöropsikiyatrik tutulum ortaya çıkmasına kadar geçen sürenin belirlenmesinde tek bağımsız risk faktörünün beyaz ırktan olma olduğu bildirilmiştir. Bu süreyi etkileyen diğer değişkenler olarak da ileri yaş, hastalık süresince hastalığın aktivitesi, ek olarak diabet hastalığının olması ve SLE tedavisinin yetersiz yapılmasının olduğunu söylemişlerdir. Maryland lupus kohort çalışmasında da nöropsikiyatrik tutulumla ilgili hasar ortaya çıkmasında beyaz ırktan olma bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmışsa da, en önemli risk faktörünün NPSLE tutulum meydana geldiği dönemdeki hastalık aktivitesi olduğu belirtilmiştir. Antifosfolipid antikorlarının varlığının NPSLE ortaya çıkmasında ek bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir [224]. Çalışmamızda NPSLE tutulumu %9.5 olarak saptandı. Diğer çalışmalara bakıldığında NPSLE oranımızın

Avrupa [204], Çin [194], Hopkins lupus kohort [214], Danimarka [189] çalışmalarında elde edilen oranlarla benzer ve diğer birçok ülkeden bildirilen çalışmalardaki oranlara göre ise belirgin düşük olduğu izlenmiştir [189, 214, 225,226]. Yaptığımız çalışmada seyrek olarak tespit ettiğimiz tutulumlar; %9.5 oranıyla nöropsikiyatrik tutulum ve % 11.5 oranla alopesi idi.

SLE' li hastalarda perikardiyal tutulum ekokardiyografi ile en sık rastlanan kardiyak tutulum şeklidir ve hastalarda semptomatik kardiyak tutulumun en sık sebebidir [115]. Myokardit nadir görülür fakat en ciddi kardiyak tutulumlardandır. Hastalarda görülme sıklığı değişik çalışmalarda %8 ile %25 oranındadır. Miyokard tutulumunun yapılan bazı çalışmalarda anti ribonükleoprotein (RNP) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [119]. Anti-Ro/Ss-A ve anti-La/Ss-B pozitif olan annelerin bebeklerinde konjenital kalp bloğu gelişme riski %3' tür. Bu sebeple gebe SLE hastalarında gebeliğin erken döneminde antikörlerin kontrol edilmesi önerilmektedir.

Çalışmamızda serözit görülme sıklığı % 29.3, plevral tutulum sıklığı %19.7, perikardiyal tutulum sıklığı %20.4, her iki zar tutulum sıklığı ise % 10.8 olarak saptandı. Serözit görülme sıklığı % 62 oranla en yüksek LUMINA [192] çalışmasında İspanyol Amerikalılar' da bildirilmektedir. Suudi Arabistan [196], Güney Afrika [240] ve Vietnam' da [215] yapılan çalışmalarda çalışmamıza benzer sonuçlar elde edilmiştir. Lübnan [202], Danimarka [189], İran [203], Tunus [201], İngiltere [237] ile Cervera ve arkadaşlarının Avrupa' da [204] yaptığı çalışmalarda serözit görülme oranı bizden yüksekken; Pakistan [205], Hindistan [195], Birleşik Arap Emirlikleri [239] ve İsrail' de [8] ise bizim çalışmamıza göre daha düşük sonuçlar saptanmıştır.

Anti nükleer antikor pozitifliği SLE tanı kriterlerinden biridir. Yaptığımız çalışmada ANA pozitifliği %98 olarak saptandı. Farklı ülkelerden çoğu çalışmada ANA pozitifliği %100' e yakın oranlarda bildirilmektedir. En düşük ANA pozitifliği bildiren çalışmalar; Rabbani ve arkadaşlarının Pakistan' da yaptığı çalışma (%86) ile Uthman ve arkadaşlarının Lübnan' da (%87) yaptığı çalışmadır [202, 205]. Çalışmamızda anti- ds DNA pozitifliği %61.9 idi. Diğer çalışmalara bakıldığında anti- ds DNA pozitiflik oranımızın Tunus [201], İngiltere [237] ve Vietnam [215] ile benzer ancak Suudi Arabistan [196], İran [203], Birleşik Arap Emirlikleri [239], Umman [200], İsrail [8] ile Cervera ve arkadaşlarının

yaptığı Avrupa çalışmasına [204] göre daha düşük olduğu görüldü. Çalışmamızdaki ds DNA sıklığı LUMINA [192] çalışmasındaki değerlere göre ise daha yüksekti. En düşük ds DNA antikor pozitifliği LUMINA çalışmasında, özellikle beyaz hastalarda %21 olarak bildirilmiştir [192]. Anti- Sm antikor pozitifliği yaptığımız çalışmada % 11.6 idi. Anti- Sm antikoru Suudi Arabistan [196], Tunus [201], Umman [200], Vietnam [215], Pakistan [205], Hindistan [195], Çin [194] ile Thumboo ve arkadaşlarının Malezyalılar, Çinliler ve Hindistanlılar üzerinde yaptığı çalışmalarda [211], çalışmamıza göre daha yüksek oranda pozitif. M.H.Houman ve arkadaşlarının Tunus' ta yaptıkları çalışmada anti- Sm antikor pozitifliği ile perikardit ve anti-RNP pozitifliği arasında ciddi ilişki saptadıklarını [201]. Tikly ve arkadaşlarının Güney Afrika' da yaptıkları çalışmada ise psikoz ile anti- sm arasında anlamlı ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir [240]. Bizim çalışmamızda ise anti- Sm ile malar raş, diskoid raş, fotosensitivite, alopesi ve lökopeni arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Anti- Ro pozitifliği yaptığımız çalışmada ENA pozitif 107 hastanın %38.3' ünde pozitif saptandı. Bu oran toplam hasta sayısı içinde hesaplandığında anti- Ro pozitifliği oranı %27.9 idi. Anti- Ro pozitiflik oranımızın Suudi Arabistan [196] ve Birleşik Arap Emirlikleri' ne [239] göre düşük ancak diğer çalışmalara benzer orana sahip olduğu görüldü. Umman [200], Tunus [201]ve Dubai [239] çalışmalarında anti- Ro antikor pozitifliği ile malar raş arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir. ASAI Arfaj ve arkadaşlarının Suudi Arabistan' da yaptıkları çalışmada, anti- Ro antikor pozitifliğini yüksek oranda (%53.1) gözlediklerini ancak anti- Ro pozitifliği ile malar raş sıklığı arasında anlamlı ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir [196]. Sanchez Guerro ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anti- Ro antikorlarının özellikle ANA pozitif ve anti ds DNA negatif hastalarda SLE tanısının konulmasında belirgin yararlı bulduklarını belirtmişlerdir [241]. Çalışmamızda ki-kare analizlerinde anti-Ro pozitifliği ile malar raş arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak cinsiyet ile anti-Ro arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi ( $p: 0.031$ ).

Düşük kompleman SLE tanısında ve takibinde önemlidir. Düşük kompleman seviyelerinin varlığı anti- ds DNA pozitifliğine eşlik ettiğinde SLE tanısındaki spesifitesi belirgin olarak artmaktadır. Çalışmamızda C3 düşüklüğü oranı %58.5, C4 düşüklüğü oranı ise %48.3' tü. C3' ü düşük olan 86 hastanın 65' inde (%75.5) anti- ds DNA da düşüktü. Aralarında istatistiksel anlamlılık olduğu görüldü ( $p<0.001$ ). Ayrıca çalışmamızda C3 düşüklüğü ile renal tutulum arasında ilişki olduğu saptandı ( $p: 0.029$ ).

Antifosfolipid antikorları ACR' nin SLE tanı kriterleri içerisinde yer almaktadır ve lupuslu hastalarda görülme sıklığı %48 oranındadır. Yaptığımız çalışmada 121 hastanın 25' inde antikardiolipin antikor (ACA) pozitifliği. Sıklık %20.6 idi. Hastalarımızın %11.5' inde ACA IgG, %5.8' inde ACA IgM, %3.3' ünde ise ACA IgG+IgM beraber pozitifliği. Lupus antikoagulan (LAK) ise 88 hastanın 25' inde pozitifliği. Pozitiflik oranı ise %28.4' tü. Antikardiolipin antikor pozitiflik oranımız Pakistan [205], Hindistan [195], Tunus [201], Umman [200], İsrail' de [8] yapılan çalışmalardan daha düşük iken; İran [203] ve Vietnam [215] çalışmalarına benzerdi. En yüksek ACA pozitifliği %66 oranla M.H. Houman ve arkadaşları tarafından Tunus çalışmasında verilmiştir [201]. Hastalarımızın yaklaşık % 82' sinde ACA, %60' ında LAK bakılmış olduğundan çalışmamızda bulduğumuz antikardiolipin antikor ve lupus antikoagulanı oranlarının diğer çalışmalarla karşılaştırılabileceği kanaatindeyiz.

Geleneksel olarak SLE genç yaş bayan hastalığı olarak bilinmektedir ve ileri yaş başlangıçlı SLE' nin (>50 yaş) nadir olduğu düşünülmektedir. Bu konuda yapılmış çalışmalar ileri yaş başlangıçlı SLE' nin tüm lupuslu hastalardaki oranının % 6-18 olduğunu ve kadın/erkek (K/E) oranlarının genç yaş başlangıçlı SLE hastalarına göre daha düşük olduğunu göstermiştir [227, 228]. Yaptığımız çalışmada ileri yaş başlangıçlı SLE oranı % 14.3 ve bu hasta grubunda kadın/erkek oranı 6/1 olarak gözlemlendi. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında ileri yaş başlangıçlı SLE oranı ve bu hasta grubunda K/E oranları; Tunus çalışmasında %19 ve K/E oranı 4/1 [201], Çin' de %7.3 ve K/E oranı 5/1 [194], Suudi Arabistan çalışmasında %2.9 ve K/E oranı 6.4/1 [196] ve Avrupa lupus kohort çalışmasında ise %9 ve K/E oranı 5/1 olarak bildirilmiştir [214].



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız SLE hastalığının klinik özellikleri ve bu özelliklerin birbirleriyle ilişkisinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Ayrıca anti- CCP ile SLE' nin tüm klinik ve laboratuvar bulgularının birbiriyle karşılaştırılması açısından ülkemizdeki ilk çalışmadır. Çalışma tek merkezli, sınırlı hasta sayısına sahip ve retrospektif özellikteydi. Bu nedenle çalışma bulgularının ülkemizdeki SLE hastalarının tümüne genellenemeyeceğini düşünüyoruz. Ancak hastanemizin SLE hasta popülasyonu ve bulunduğu bölgede önemli bir romatoloji referans merkezi olması itibarıyla demografik, klinik ve laboratuvar bulgularının ayrı ayrı irdelenmesi, anti- CCP ve birbirleriyle karşılaştırılması, elde edilen sonuçların ise uluslararası çalışmalarla karşılaştırılmasının genel Türkiye SLE popülasyonunun klinik ve serolojik özelliklerine ışık tutması açısından önemli olduğu kanaatindeyiz.

## 7. ÖZET

**Giriş ve amaç:** SLE tanısı ile takipli hastalarda klinik ve laboratuvar özelliklerinin tanımlanması, organ ve sistem tutulumlarının sıklığı, antikor yanıtları özellikle de anti-CCP antikoruna ile klinik bulgular arasındaki ilişki durumunun araştırılması planlandı.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya KOÜTF, Romatoloji bilim dalında 01.01.2001- 01.10.2015 tarihleri arasında takipli olan 147 SLE hastası alındı. Hastaların tanıları ACR ve/veya SLICC kriterlerine göre netleştirildi. Tanısı net olmayan ve anti- CCP bakılmamış hastalar çalışmaya alınmadı.

**Bulgular:** 147 hastanın % 85'i kadın, K/E oranı 5.6 idi. Yaş ortalaması 43.9±11.85 yıl idi. Hastalığın başlangıç yaşı 35.37±12.58 yıl, şikayetlerin başladığı tarih ile tanı arası geçen süre ortalama 28.2±59.72 ay, hastalık süreleri ortalama 102.3±71.38 ay, hastanemiz romatoloji polikliniğinde takip süreleri ortalama 73.3±44.97 ay olarak saptandı. 21 hasta geç (≥50 yaş), 5 hasta juvenil başlangıçlı (<16 yaş) idi. Klinik bulgulardan malar raş %49, diskoid raş %15.6, fotosensitivite %58.5, oral ülser %29, alopesi %11.5, artrit %68, böbrek tutulumu %49.6, serözit %29, nörolojik tutulum %9.5, hematolojik tutulum %89.1 idi. Böbrek tutulumunun %37'si class 4, %32.9'u class 2 LN idi. Hastaların %6.8'inde anti-CCP, %98'inde ANA, %61.9'unda anti- ds DNA, %11.6'sında anti- Sm, %34'ünde RF pozitif. ACA %20.6, LAK ise %28.4 oranında pozitif. C3 düzeyi %58.5, C4 düzeyi %48.3 oranında düşüktü. ENA profili 107 (%72.8) hastada pozitif.

**Sonuç:** Anti- CCP ile RF arasındaki anlamlı ilişki dışında anlamlılık saptamadık. Diğer bulguların ve karşılaştırmaların ise hastanemizin SLE hasta popülasyonunun irdelenmesi ve Türkiye ortalamaları açısından fikir verdiği kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** SLE, anti- CCP, farklılıklar, ENA

## 8. ABSTRACT

**Introduction:** The aim of this study is the identification of clinical and laboratory characteristics; the incidence of organ involvement; to investigate the relation between clinical symptoms and antibody responses, especially the anti-CCP antibodies in SLE diagnosed patients.

**Materials and methods:** 147 SLE patients in Kocaeli University Faculty of Medicine Rheumatology polyclinics have been included in this study between 01.01.2001 and 01.10.2015. Patients' diagnosis were verified according to ACR and/ or SLICC criteria. Patients whose diagnosis were not clear and not having anti- CCP have been excluded.

**Results:** 147 patients, 85% female, F / M ratio was 5.6. The mean age  $43.9 \pm 11.85$  years. The age of onset of the disease  $35.37 \pm 12.58$  years, mean  $28.2 \pm 59.72$  months from diagnosis to the date of commencement of complaints, disease duration average  $102.3 \pm 71.38$  months, it revealed our hospital follow-up period in the rheumatology clinic on average  $73.3 \pm 44.97$  months. Late onset patients ( $\geq 50$  years) 21 patients and juvenile-onset ( $< 16$  years) 5 patients. Clinical findings of malar rash 49%, discoid rash 15.6%, photosensitivity 58.5%, oral ulcers 29%, alopecia 11.5%, arthritis 68%, renal involvement 49.6%, serositis 29%, neurological involvement 9.5%, haematological involvement 89.1%. In kidney involvement were class 4 37%, class 2 32.9%. 6.8% of patients had positive test results for anti-CCP, 98% for ANA, 61.9% for anti-ds DNA, 11.6% for anti-Sm, 34% for RF. 20.6% of patients had positive for ACA and 28.4% for LAC. C3 and C4 levels were found low in 58% and 48% patients respectively. ENA profile of 107 (72.8%) patients were found to be positive.

**Conclusion:** We did not observe any significant relationship except between the RF and anti-CCP. We believe that other findings and comparisons are beneficial to make an overview of our hospital's and Turkey's SLE patients.

**Key words:** SLE, anti-CCP, differences, ENA

## 9.KAYNAKÇA

1. Budd RC, F.G., Genovese MC, sergent JS, RuddyS, Seledge CB, Kelly's Textbookof Rheumatology. 2005. 7.th Ed: p. 1201-1223.
2. O' Neill, S. and R. Cervera, Systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010. **24(6)**: p. 841-55.
3. Kumar, K. , S.Chambers, and C. Gordon, Challenges of ethnicity in SLE. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2009. **23(4)**: p. 549-61.
4. Lau, C.S. , G. Yin, and M.Y. Mok, Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview. Lupus, 2006. **15(11)**: p. 715-9.
5. Petri, M., Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002. **16(5)**: p. 847-58
6. Lahita, R.G.,The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol, 1999. **11(5)**: p. 352-6.
7. Osio-Salido, E. and H. Manapat-Reyes, Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. Lupus, 2010. **19(12)**: p. 1365-73
8. Habib, G.S. and W.R. Saliba, Systemic lupus erythematosus among Arabs. Isr Med Assoc J, 2002. **4(9)**: p. 690-3.
9. Nazarinia, M.A. , et al. , Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran. Lupus, 2008. **17(3)**: p. 221-7.
10. Clark M.R, et al. An abnormality of the gene that encodes neutrophil Fc receptor III in a patient with systemic lupus erythematosus. J Clin Invest, 1990. **86(1)**: p. 341-6.
11. McCarty D.J, et. al. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. Arthritis Rheum, 1995. **38(9)**: p. 1260-70.
12. Pisetsky D. Systemic lupus erythematozus A. Epidemiology, pathology and pathogenesis, in Primer on the rheumatic diseases, J.H. Klippel, Editor. 1997, Arthritis Foundation: Georgia, USA. p. 246-51.
13. Schur P.H. Genetics of systemic lupus erythematosus. Lupus, 1995. **4(6)**: p.42537.
14. Atkinson J.P. Complement activation and complement receptors in systemic lupus erythematosus. Springer Semin Immunopathol, 1986. **9(2-3)**: p. 179-94
15. Enenkel R, Jung D and Frey J. Molecular basis of IgG Fc receptor III defect in a patient with systemic lupus erythematosus. Eur J Immunol, 1991. **21(3)**:p.65963.

16. Wu J, Et al. A novel polymorphism of Fc gamma RIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *J Clin Invest*, 1997. **100(5)**: p. 1059-70.
17. Van Bmggen M.C, et al. Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 1997. **12(1)**: p. 5766.
18. Hahn B.H. Antibodies to DNA. *N Engl J Med*, 1998. **338(19)**: p. 1359-68.
19. Foster M.H, Cizman B and Madaio M.P. Nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus: immunochemical properties, mechanisms of immune deposition, and genetic orlgins. *Lab Invest*, 1993. **69(5)**: p. 494-507.
20. Bootsma H, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1995. **345(8965)**: p. 1595-9.
21. Mok C.C and Lau C.S. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*, 2003. **56(7)**: p. 481-90.
22. Liossis S.N, et al. B cells from patients with systemic lupus erythematosus display abnormal antigen receptor-mediated early signal transduction events. *J Clin Invest*, 1996. **98(11)**: p. 2549-57.
23. Linker-Israeli M, et al. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol*, 1991. **147(1)**: p. 117-23.
24. Horwitz D.A and Garrett M.A. Lymphocyte reactivity to mitogens in subjcts with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and scleroderma, *Clin Exp Immunol*, 1977. **27(1)**: p. 92-9.
25. Linker-Israeli M, Quismorio F.P, and Horwitz D.A. CD8+ lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus sustain, rather than suppress spontaneous polyclonal IgG production and synergize with CD4+ cells to support autoantibody synthesis. *Arthritis Rheum*, 1990. **33(8)**: p. 1216-25.
26. Lauwerys RR and Houssiau F.A. Cytokines: clues to the pathogenesis of SLE. *Lupus*, 1998. **7(4)**: p. 211-3.
27. Garcia-Cozar F.J, et al. Defective B7 expression on antigen-presenting cells underlying T cell activation abnormalities in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. *Clin Exp Immunol*, 1996. **104(1)**: p. 72-9.
28. Herrmann M, et al. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1998. **41(7)**: p. 1241-50.

29. Filaci G, et al. Impairment of CD8+ T suppressor cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol*, 2001. **166(10)**: p.6452-7.
30. Sherer Y and Shoenfeld Y. Idiotypic network dysregulation: a common etiopathogenesis of diverse autoimmune diseases. *Appl Biochem Biotechnol*, 2000. **83(1-3)**: p. 155-62; discussion297-313.
31. Llorente L, et al. In vivo production of interleukin-10 by non-T cells in rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, and systemic lupus erythematosus. A potential mechanism of B lymphocyte hyperactivity and autoimmunity. *Arthritis Rheum*, 1994. **37(11)**: p. 1647-55.
32. Llorente L, et al. Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw*, 1993. **4(6)**: p. 421-7.
33. Trinchieri G. Interleukin-12: a cytokine produced by antigen-presenting cells with immunoregulatory functions in the generation of T-helper cells type 1 and cytotoxic lymphocytes. *Blood*, 1994. **84(12)**: p. 4008-27.
34. Korb L.C and Aheam J.M. Clq binds directly and specifically to surface blebs of apoptotic human keratinocytes: complement deficiency and systemic lupus erythematosus revisited. *J Immunol*, 1997. **158(10)**: p. 4525-8.
35. Walport M.J, Davies K.A and Botto M. Clq and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology*, 1998. **199(2)**: p. 265-85.
36. Haseley L.A, et al. Antibodies to Clq in systemic lupus erythematosus: characteristics and relation to Fc gamma RIIA alleles. *Kidney Int*, 1997. **52(5)**: p. 1375-80.
37. Suzuki N, et al. Inhibition of FasI Fas ligand-mediated apoptotic cell death of lymphocytes in vitro by circulating anti-Fas ligand autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1998. **41(2)**: p.344-53.
38. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta analysis. *Arthritis Rheum* 2003; **48**: 2100-2110
39. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum* 2007; **56**: 1251-1262.
40. Casciola-Rosen L, et al. Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. *J Exp Med*,1999. **190(6)**: p. 815-26.

41. Casciola-Rosen L and Rosen A. Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus*, 1997. **6(2)**: p. 175-80.
42. Herrmann M, Hagenhofer M and Kalden J.R. Retroviruses and systemic lupus erythematosus. *Immunol Rev*, 1996. **152**: p. 145-56.
43. Wallace DJ, H.B. , Eds, LippincottWilliams and Wilkins 2002( Wallace DJ. The Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus) : p. 621-628.
44. Patel, P. and V. Werth, Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin*, 2002. **20(3)**: p. 373-85, v.
45. Pistiner, M., et al., Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 1991. **21(1)**: p. 55-64.
46. Healy, E. , E. Kieran, and S. Rogers, Cutaneous lupus erythematosus--a study of clinical and laboratory prognostic factors in 65 patients. *Ir J Med Sci*, 1995. **164(2)**: p. 113-5.
47. Wollina, U. , et al. , Lupus erythematosus-associated red lunula. *J Am Acad Dermatol*, 1999. **41(3 Pt 1)**: p. 419-21.
48. Black, D.R. , et al., Frequency and severity of systemic disease in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*, 2002. **138(9)**: p. 1175-8.
49. Sontheimer, R. , Gilliam, JN., Systemic Lupus Erythematosus. 1992(Systemic lupus erythematosus and the skin ).
50. Kammer, G.M., N.A. Soter, and P.H. Schur, Circulating immune complexes in patients with necrotizing vasculitis. *Clin Immunol Immunopathol*, 1980. **15(4)**: p. 658-72.
51. MB, S. , The clinical management of systemic lupus erythematosus, Grune & Stratton, 1983. In Schur PH Ed: p. 1983-1984.
52. DJ, W. , The musculoskeletal system. . Williams & Wilkins. , 1997(In wallace DJ and hahn BH eds .Dubois ' lupus erythematosus.): p. 635-651.
53. BH, H. , Systemic lupus erythematosus. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL Harrison's Principles of Internal Medicine 2005. 16th edition(London: Mc Graw-Hill ): p. 1960-1968.
54. Mediawake R, Isenberg DA, Schellekens GA, van Venrooij WJ. Use of anti-citrullinated peptide and anti RA33 antibodies in distinguishing erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;**60**: 678.

55. Martinez JB, Valero JS, Bautista AJ et al. Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2007;**25**: 47-53.
56. Chan MT, Owen P, Dunphy J et al. Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC class II alleles in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008; **35**: 77-83.
57. Amezcua-Guerra LM, Marquez-Velasco R, Bojalil R. Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus is associated with high serum C-reactive protein and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. *Inflamm Res* 2008;**57**: 555-7.
58. Amezcua-Guerra LM, Springall R, Marquez-Velasco R et al. Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with 'rhupus': a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2006; **8**: R144.
59. Damian-Abrego GN, Cabiedes J, Cabral AR. Anticitrullinated peptide antibodies in lupus patients with or without deforming arthropathy. *Lupus* 2008; **17**: 300-4.
60. Kakumanu P, Sobel ES, Narain S et al. Citrulline dependence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus as a marker of deforming/erosive arthritis. *J Rheumatol* 2009; **36**: 2682-90.
61. Qing YF, Zhang QB, Zhou JG et al. The detecting and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; **18**: 7137.
62. R, L. , *Systemic lupus erythematosus*. 1999. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone
63. Abu-Shakra, M. , D. Buskila, and Y. Shoenfeld, Osteonecrosis in patients with SLE. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2003. **25(1)**: p. 13-24.
64. Calvo-Alen, J. , et al. , Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIV. Cytotoxic treatment is an additional risk factor for the development of symptomatic osteonecrosis in lupus patients: results of a nested matched case-control study. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65(6)**: p. 785-90.
65. Oinuma, K. , et al. , Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis*, 2001. **60(12)**: p. 1145-8.



66. Dimant, J. , et al. , Computer analysis of factors influencing the appearance of aseptic necrosis in patients with SLE. *J Rheumatol*, 1978. **5(2)**: p. 13641.
67. Kalla, A.A. , et al. , Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1993. **36(12)**: p. 1726-34.
68. Huisman, A.M. , et al. , Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol*, 2001. **28(11)**: p. 2535-9.
69. Panopalis, P. and J. Yazdany, Bone health in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*, 2009. **11(3)**: p. 177-84.
70. Pineau, C.A. , et al. , Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus*, 2004. **13(6)**: p. 436-41.
71. Lee, C. , et al. , Disease damage and low bone mineral density: an analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*, 2006. **45(1)**: p. 53-60.
72. Ramsey-Goldman, R. , et al. , Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. *Arthritis Rheum*, 1999. **42(5)**: p. 882-90.
73. Bultink, I.E. , et al., Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2005. **52(7)**: p. 2044-50.
74. Greco, C.M., T.E. Rudy, and S. Manzi, Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory. *Pain Med*, 2003. **4(1)**: p. 39-50.
75. Isenber, D.A. and M.L. Snaith, Muscle Disease in systemic lupus erythematosus: a study of its nature, frequency and cause. *J Rheumatol*, 1981. **8(6)**: p. 917-24.
76. Kanayama, Y. , et al., Correlation between steroid myopathy and serum lactic dehydrogenase in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*, 1981. **141(9)**: p. 1176-9.
77. Buskila, D. , J. Press, and M. Abu-Shakra, Fibromyalgia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical implications. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2003. **25(1)**: p. 25-8.

78. Seligman, V.A. , et al. , Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med*, 2002. **112(9)**: p. 726-9.
79. Bastian, H.M. , et al. , Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*, 2002. **11(3)**: p. 152-60.
80. Molino, C. , F. Fabbian, and C. Longhini, Clinical approach to lupus nephritis: recent advances. *Eur J Intern Med*, 2009. **20(5)**: p. 447-53.
81. Clynes, R. , C. Dumitru, and J.V. Ravetch, Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. *Science*, 1998. **279(5353)**: p. 1052-4.
82. Hahn, B.H. , Antibodies to DNA. *N Engl J Med*, 1998. **338(19)**: p. 1359-68.
83. Ortega, L.M. , et al. , Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*, 2010. **19(5)**: p. 557-74.
84. Korbet, S. M. , et al. , Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis*, 2000. **35(5)**: p. 904-14.
85. Nossent, J.C. , W. Bronsveld, and A.J. Swaak, Systemic lupus erythematosus. III. Observations on clinical renal involvement and follow up of renal function: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis*, 1989. **48(10)**: p. 810-6.
86. Cortes-Hernandez, J. , et al. , Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone. *Lupus*, 2003. **12(4)**: p. 287-96.
87. Barr, R.G., et al. , Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18(10)**: p. 2039-46.
88. Esdaile, J.M., et al. , The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature. *Q J Med*, 1989. **72(269)**: p. 779-833.
89. Moroni, G. , et al. , "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int*, 1996. **50(6)**: p. 2047-53.
90. Mok, C.C. , et al. , Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*, 2004. **50(8)**: p. 2559-68.

91. Fraenkel, L. , et al., Response to treatment as a predictor of longterm outcome in patients with lupus nephritis. *J Rheumatol*, 1994. **21(11)**: p. 2052-7.
92. Illei, G.G. , et al. , Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum*, 2002. **46(4)**: p. 995-1002.
93. Nojima, Y. , et al. , Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 1992. **51(9)**: p. 1053-5.
94. Hanly, J.G., N.M. Walsh, and V. Sangalang, Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1992. **19(5)**: p. 732-41.
95. Hirohata, S. and T. Miyamoto, Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum*, 1990. **33(5)**: p. 6449.
96. Shiozawa, S. , et al. , Interferon-alpha in lupus psychosis. *Arthritis Rheum*, 1992. **35(4)**: p. 417-22.
97. Trysberg, E. , H. Carlsten, and A. Tarkowski, Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus*, 2000. **9(7)**: p. 498-503.
98. West, S.G. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1994. **20(1)**: p. 129-58.
99. Denburg, S.D. et al., Lymphocyte antigens in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Relationship of lymphocyte antibody specificities to clinical disease. *Arthritis Rheum*, 1994. **37(3)**: p. 369-75.
100. Scott, T.F. , D. Hess, and J. Brillman, Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis clinically and by magnetic resonance imaging. *Arch Intern Med*, 1994. **154(8)**: p. 917-20.
101. Kozora, E. , et al., Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis Rheum*, 1998. **41(1)**: p. 41-7.
102. Taccari, E., et al., Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations. *Clin Exp Rheumatol*, 1994. **12(1)**: p. 23-8.
103. Jacobs, L. , et al., Central nervous system lupus erythematosus: the value of magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*, 1988. **15(4)**: p. 601-6.

104. Cauli, A. , et al., Abnormalities of magnetic resonance imaging of the central nervous system in patients with systemic lupus erythematosus correlate with disease severity. *Clin Rheumatol*, 1994. **13(4)**: p. 615-8.
105. Appenzeller, S. , et al., Cerebral and corpus callosum atrophy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2005. **52(9)**: p. 2783-9.
106. Omdal, R. , et al. , Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur J Neurol*, 2005. **12(5)**: p. 392-8.
107. Nossent, J.C., et al., Single-photon-emission computed tomography of the brain in the evaluation of cerebral lupus. *Arthritis Rheum*, 1991. **34(11)**: p. 1397-403.
108. Waterloo, K., et al., Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow. *J Neurol*, 2001. **248(7)**: p. 595-602.
109. Harris, K.G. and W.T. Yuh, Intracranial vasculitis. *Neuroimaging Clin N Am*, 1994. **4(4)**: p. 773-97.
110. Govoni, M., et al. , Recent advances and future perspective in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2004. **13(3)**: p. 149-58.
111. Griffey, R.H. , et al. , Depletion of high-energy phosphates in the central nervous system of patients with systemic lupus erythematosus, as determined by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arthritis Rheum*, 1990. **33(6)**: p. 827-33.
112. Axford, J.S. , et al. , Sensitivity of quantitative (1)H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2001. **60(2)**: p. 106-11.
113. Steens, S.C. , et al. , Association between microscopic brain damage as indicated by magnetization transfer imaging and anticardiolipin antibodies in neuropsychiatric lupus. *Arthritis Res Ther*, 2006. **8(2)**: p. R38.
114. Weiner, S.M., et al. , Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Ann Rheum Dis*, 2000. **59(5)**: p. 377-85.
115. Doria, A. , et al. , Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2005. **14(9)**: p. 683-6.

116. Leung, W.H., et al., Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 1990. **89(4)**: p. 411-9.
117. Man, B.L. and C.C. Mok, Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome. *Lupus*, 2005. **14(10)**: p. 822-6.
118. Mandell, B.F., Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 1987. **17(2)**: p. 126-41.
119. Borenstein, D.G., et al., The myocarditis of systemic lupus erythematosus: association with myositis. *Ann Intern Med*, 1978. **89(5 Pt 1)**: p. 619-24.
120. Apte, M., et al., Associated factors and impact of myocarditis in patients with SLE from LUMINA, a multiethnic US cohort (LV). [corrected]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008. **47(3)**: p. 362-7.
121. Moder, K.G., T.D. Miller, and H.D. Tazelaar, Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc*, 1999. **74(3)**: p. 275-84.
122. Nihoyannopoulos, P. , et al., Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies. *Circulation*, 1990. **82(2)**: p. 369-75.
123. R, L., *Systemic lupus erythematosus*. 1999. 3rd ed. New York, NY: Churchill, Livingstone
124. Sturfelt, 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.
125. Orens, J.B., F.J. Martinez, and J.P. Lynch, 3rd, Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1994. **20(1)**: p. 159-93.
126. Wiedemann, H.P. and R.A. Matthay, Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med*, 1989. **10(4)**: p. 677-722.
127. Kim, J.S. , et al., Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings. *J Comput Assist Tomogr*, 2000. **24(1)**: p. 9-18.
128. Fenlon, H.M. , et al., High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol*, 1996. **166(2)**: p. 301-7.
129. Zamora, M.R. , et al. , Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)*, 1997. **76(3)**: p. 192-202.

130. Badsha, H. , et al. , Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 2004. **33(6)**: p. 414-21.
131. Groen, H. , et al. , Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold capillary patterns. *Am J Med*, 1992. **93(6)**: p. 619-27.
132. Asherson, R.A. and C.M. Oakley, Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1986. **13(1)**: p. 1-5.
133. Kim, H.Y. , et al., Pulmonary tuberculosis in patients with systematic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol*, 1999. **173(6)**: p. 1639-42.
134. Saab, S. , M.P. Corr, and M.H. Weisman, Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis: a case series. *J Rheumatol*, 1998. **25(4)**: p. 801-6.
135. Lapadula, G. , et al. , Esophageal motility disorders in the rheumatic diseases: a review of 150 patients. *Clin Exp Rheumatol*, 1994. **12(5)**: p. 515-21.
136. Montecucco, C. , et al. , Antibodies to hn-RNP protein A1 in systemic lupus erythematosus: clinical association with Raynaud's phenomenon and esophageal dysmotility. *Clin Exp Rheumatol*, 1992. **10(3)**: p. 223-7.
137. Gutierrez, F. , et al. , Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue diseases and systemic lupus erythematosus. *Dig Dis Sci*, 1982. **27(7)**: p. 592-7.
138. Mok, C.C. , Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2005. **19(5)**: p. 741-66.
139. Griffin, M.R. , et al., Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med*, 1991. **114(4)**: p. 257-63.
140. Piper, J.M. , et al., Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med*, 1991. **114(9)**: p. 735-40.
141. Jovaisas, A. and G. Kraag, Acute gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Can J Surg*, 1987. **30(3)**: p. 185-8.
142. Hoffman, B.I. and W.A. Katz, The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 1980. **9(4)**: p. 237-47.
143. Neshar, G. , et al. , Lupus-associated pancreatitis. *Semin Arthritis Rheum*, 2006. **35(4)**: p. 260-7.

144. Ha, H.K. , et al. , Radiologic features of vasculitis involving the gastrointestinal tract. *Radiographics*, 2000. **20(3)**: p. 779-94.
145. Borum, M. , et al. , Chronic pancreatitis: a complication of systemic lupus erythematosus. *Gastroenterology*, 1993. **104(2)**: p. 613-5.
146. Van Hoek, B. , The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. *Neth J Med*, 1996. **48(6)**: p. 244-53.,
147. Sultan, S.M. , Y. Ioannou, and D.A. Isenberg, A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, 1999. **38(10)**: p. 917-32.
148. Perednia, D.A. and N.A. Curosh, Lupus-associated protein-losing enteropathy. *Arch Intern Med*, 1990. **150(9)**: p. 1806-10.
149. Giannouli, S. , et al., Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65(2)**: p. 144-8.
150. Keeling, D.M. and D.A. Isenberg, Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev*, 1993. **7(4)**: p. 199-207.
151. Rivero, S.J. , E. Diaz-Jouanen, and D. Alarcon-Segovia, Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis Rheum*, 1978. **21(3)**: p. 295-305.
152. Winfield, J.B. , R.J. Winchester, and H.G. Kunkel, Association of coldreactive antilymphocyte antibodies with lymphopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1975. **18(6)**: p. 587-94.
153. Budman, D.R. and A.D. Steinberg, Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. Current concepts. *Ann Intern Med*, 1977. **86(2)**: p. 220-9.
154. Pujol, M. , et al., High prevalence of platelet autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol*, 1995. **89(1)**: p. 137-41.
155. Fureder, W. , et al. , Serum thrombopoietin levels and anti-thrombopoietin antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2002. **11(4)**: p. 221-6.
156. 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.

157. 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.
158. Reichlin M. ANA negative systemic lupus erythematosus sera revisited serologically. *Lupus*, 2000. **9(2)**: p. 116-9.
159. Isenberg DA, Manson JJ, Ehrenstein MR, Rahman A. Fifty years of anti-ds DNA antibodies: are we approaching journey's end? *Rheumatology (Oxford)* 2007; **46**: 1052-1056.
160. Ng KP, Mnason JJ, Rahman A, Isenberg DA. Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; **55**: 900-904.
161. Provost, T.T. , The relationship between discoid and systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol*, 1994. **130(10)**: p. 1308-10.
162. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; **358**: 929-939
163. Bizzaro N., Mazzanti G., et al. Diagnostic Accuracy of the Anti-Citrulline Antibody Assay for Rheumatoid Arthritis. *Clin. Chem.* **47(6)**, 1089-1093, 2001
164. Van Boekel M.A.M. , Vossenaar E.R. , et al. Autoantibody Systems in Rheumatoid Arthritis: Specificity, Sensitivity and Diagnostic Value. *Arthritis Res.* **4**, 87-93, 2002.
165. Tan, E.M. ve ark. , The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1982. **25(11)**: p. 12717.
166. H.J. , W. , ve ark. 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.
167. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, *et al.* The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; **39**: 363–9.
168. Petri, Michelle, Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC); SLICC Revision of the ACR Classification Criteria for SLE [abstract]. *Arthritis Rheum* 2009;**60** Suppl 10: 895 DOI: 10.1002/art.25975



- 169.** Brunner, H.I. ve ark., 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)**: p. 1354-60.
- 170.** Katz, R.S. , What are the SLEDAI and BILAG evaluations? Lupus Foundation of America,2013.[http://www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/templates/illinois\\_donate.aspx?articleid=4059&zoneid=103](http://www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/templates/illinois_donate.aspx?articleid=4059&zoneid=103)
- 171.** Drenkard, C. ve ark., Remission of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 1996. **75(2)**: p. 88-98.
- 172.** Swaak, A.J. ve ark., Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus*, 2001. **10(1)**: p. 51-8.
- 173.** Zonana-Nacach, A. ve ark., Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Ann Rheu Dis*, 2000. **43(8)**: p. 1801-8.
- 174.** Trager, J., Ward, M.M. ve ark., Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2001. **13(5)**: p. 345-51.
- 175.** Manzi, S. ve ark., 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.
- 176.** Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American Collage of Rheumatology Ad Hoc Commitee on Systemic Lupus Erytematosus Guidelines. *Ann Rheu Dis*, 1999: p. 1785-96.
- 177.** Petri, M. ve ark. , Hopkins Lupus Cohort. 1999 update. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000. **26(2)**: p. 199-213.
- 178.** Aranow, C. , G.E. ve ark. , Treatment of constitutional symptoms, skin, joint, serositis, cardiopulmonary, hematologic and central nervous system manifestations, in *Rheumatology*, Mosby, Editor. 2003. p. 1395-1404.
- 179.** Crofford, L.J. ve ark., Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with spesific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. *Arthritis Rheum*, 2000. **42(9)**: p. 1785-96.
- 180.** Illei, G.G. ve ark. , Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*, 2001. **135(4)**: p. 248-57.

- 181.** Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American Collage of Rheumatology Ad Hoc Commitee on Systemic Lupus Erytematosus Guidelines. *Ann Rheu Dis*, 1999: p. 1785-96.
- 182.** Contreras, G. ve ark. , Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2004. **350(10)**: p. 971-80.
- 183.** Paz, Z. , Tsokos, G.C. ve ark., New therapeutics in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2013. **25(3)**: p. 297-303.
- 184.** Solsky, M.A. , Wallace, D.J. ve ark., New therapies in systemic lupus erythematosus. *Best Prac Res Clin Rheumatol*, 2002. **16(2)**: p. 293312.
- 185.** Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1952-1992. *Arthritis Rheum* 1999; **42**: 46-50
- 186.** Hochberg M.C. Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1990. **16(3)**: p. 617-39.
- 187.** İliçin G.,Biberoğlu K., Süleymanlar G., Ünal S. ve ark., Anti- CCP, İç Hastalıkları, 2012, Cilt 2, s:2488
- 188.** BH, H. , Rheumat. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL Harrison' s Principles of Internal Medicine 2012. 18th edition(London: Mc Graw-Hill ): p.2743.
- 189.** Lastrup, H., et al., SLE disease patterns in a Danish population-based lupus cohort: an 8-year prospective study. *Lupus*, 2010. **19(3)**: p. 239-46.
- 190.** Eilertsen, G.O., A. Becker-Merok, and J.C. Nossent, The influence of the 1997 updated classification criteria for systemic lupus erythematosus: epidemiology, disease presentation, and patient management. *J Rheumatol*, 2009. **36(3)**: p. 552-9.
- 191.** Villamin, C.A. and S.V. Navarra, Clinical manifestations and clinical syndromes of Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*, 2008. **18(2)**: p. 161-4.
- 192.** Alarcon, G.S., et al., Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *LUpus in MInority populations: NAture vs. Nurture*. *Lupus*, 1999. **8(3)**: p. 197-209.
- 193.** Alamanos, Y., et al., Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001. *J Rheumatol*, 2003. **30(4)**: p. 731-5.

194. Wang, F., et al., 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(3)**: p. 248-53.
195. Malaviya, A.N., et al., Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus*, 1997. **6(9)**: p. 690-700.
196. Al Arfaj, A.S. and N. Khalil, Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus*, 2009. **18(5)**: p. 465-73.
197. Borchers, A.T., et al., The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 2010. **9(5)**: p. A277-87.
198. Petri, M., Dermatologic lupus: Hopkins Lupus Cohort. *Semin Cutan Med Surg*, 1998. **17(3)**: p. 219-27.
199. Cervera, R., et al., Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 1999. **78(3)**: p. 167-75.
200. Al-Maini, M.H., et al., Demographic, autoimmune, and clinical profiles of patients with systemic lupus erythematosus in Oman. *Rheumatol Int*, 2003. **23(4)**: p. 186-91.
201. Houman, M.H., et al., Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus*, 2004. **13(3)**: p. 204-11.
202. Uthman, I., et al., Systemic lupus erythematosus in Lebanon. *Lupus*, 1999. **8(9)**: p. 713-5.
203. Nazarinia, M.A., et al., Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran. *Lupus*, 2008. **17(3)**: p. 221-7.
204. Cervera, R., et al., Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 1993. **72(2)**: p. 113-24.
205. Rabbani, M.A., et al., Systemic lupus erythematosus in Pakistan. *Lupus*, 2004. **13(10)**: p. 820-5.
206. Alarcon, G.S., et al., Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus*, 2002. **11(2)**: p. 95-101.
207. Peschken, C.A., et al., The 1000 Canadian faces of lupus: determinants of disease outcome in a large multiethnic cohort. *J Rheumatol*, 2009. **36(6)**: p. 1200-8.

208. Bossingham, D., Systemic lupus erythematosus in the far north of Queensland. *Lupus*, 2003. **12(4)**: p. 327-31.
209. Kamen, D.L., et al., Autoantibody prevalence and lupus characteristics in a unique African American population. *Arthritis Rheum*, 2008. **58(5)**: p. 1237-47.
210. Al-Rawi, Z., et al., Clinical features of early cases of systemic lupus erythematosus in Iraqi patients. *Br J Rheumatol*, 1983. **22(3)**: p. 165-71.
211. Thumboo, J., et al., The effects of ethnicity on disease patterns in 472 Orientals with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1998. **25(7)**: p. 1299-304.
212. Yokohari, R. and T. Tsunematsu, Application, to Japanese patients, of the 1982 American Rheumatism Association revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1985. **28(6)**: p. 693-8.
213. Johnson, S.R., et al., Ethnic variation in disease patterns and health outcomes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2006. **33(10)**: p. 1990-5.
214. Hopkinson, N.D., M. Doherty, and R.J. Powell, Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis*, 1994. **53(10)**: p. 675-80.
215. Phan, J.C., et al., Clinical and laboratory features of patients of Vietnamese descent with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1999. **8(7)**: p. 521-4.
216. Urman, J.D., et al., Oral mucosal ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1978. **21(1)**: p. 58-61.
217. Al-Jarallah, K., et al., Systemic lupus erythematosus in Kuwait--hospital based study. *Lupus*, 1998. **7(7)**: p. 434-8.
218. Hopkinson, N.D., et al., Racial group, socioeconomic status, and the development of persistent proteinuria in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2000. **59(2)**: p. 116-9.
219. Huong, D.L., et al., Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*, 1999. **78(3)**: p. 148-66.
220. Nossent, J.C., Systemic lupus erythematosus on the Caribbean island of Curacao: an epidemiological investigation. *Ann Rheum Dis*, 1992. **51(11)**: p. 1197-201.
221. Hanly, J.G., et al., Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69(3)**: p. 529-35.

222. Hanly, J.G., et al., Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2009. **36(7)**: p. 1449-59.
223. Gonzalez, L.A., et al., Time to neuropsychiatric damage occurrence in LUMINA (LXVI): a multi-ethnic lupus cohort. *Lupus*, 2009. **18(9)**: p. 82230.
224. Mikdashi, J. and B. Handwerger, Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*, 2004. **43(12)**: p. 1555-60.
225. Cervera, R., M.A. Khamashta, and G.R. Hughes, The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus*, 2009. **18(10)**: p. 869-74.
226. Feng, J.B., et al., Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases. *Rheumatol Int*, 2010. **30(8)**: p. 1017-23.
227. Mak, S.K., E.K. Lam, and A.K. Wong, Clinical profile of patients with late-onset SLE: not a benign subgroup. *Lupus*, 1998. **7(1)**: p. 23-8.
228. Ward, M.M. and R.P. Polisson, A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1989. **32(10)**: p. 1226-32.
229. Buyon, J.P., et al., The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2005. **142(12 Pt 1)**: p. 953-62.
230. Aguirre Zamorano, M.A., R. Lopez Pedrera, and M.J. Cuadrado Lozano, [Drug-induced lupus]. *Med Clin (Barc)*, 2010. **135(3)**: p. 124-9.
231. Vedove, C.D., et al., Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*, 2009. **301(1)**: p. 99-105.
232. Casiano, C.A., R.L. Ochs, and E.M. Tan, Distinct cleavage products of nuclear proteins in apoptosis and necrosis revealed by autoantibody probes. *Cell Death Differ*, 1998. **5(2)**: p. 183-90.
233. Casciola-Rosen, L.A., G. Anhalt, and A. Rosen, Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med*, 1994. **179(4)**: p. 131730.

- 234.** James, J.A., et al., An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*, 1997. **100(12)**: p. 3019-26.
- 235.** Alballa, S.R., Systemic lupus erythematosus in Saudi patients. *Clin Rheumatol*, 1995. **14(3)**: p. 342-6.
- 236.** Mok, C.C., C.S. Lau, and R.W. Wong, Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2001. **28(4)**: p. 766-71.
- 237.** Molokhia, M., et al., Systemic lupus erythematosus in migrants from west Africa compared with Afro-Caribbean people in the UK. *Lancet*, 2001. **357(9266)**: p. 1414-5.
- 238.** Thumboo, J., et al., A comparative study of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in Caucasians in Rochester, Minnesota, and Chinese in Singapore, from 1980 to 1992. *Arthritis Rheum*, 2001. **45(6)**: p. 494-500.
- 239.** AlSaleh, J., et al., Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai. *Lupus*, 2008. **17(1)**: p. 62-6.
- 240.** Tikly, M., et al., Autoantibodies in black South Africans with systemic lupus erythematosus: spectrum and clinical associations. *Clin Rheumatol*, 1996. **15(3)**: p. 261-5.
- 241.** Sanchez-Guerrero, J., et al., Utility of anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A, and anti-La/SS-B (extractable nuclear antigens) detected by enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1996. **39(6)**: p. 1055-61.
- 242.** Choi SW, Lim MK, Park JJ, Shim SC. Diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptides antibody and antifilaggrin antibody in Korean patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2005;**20**:473-8