

165158

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

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARINDA
KORONER ARTER HASTALIĞI ESKİ VE YENİ RİSK FAKTÖRLERİ,
YÜKSEK SENSİTİVİTELİ C REAKTİF PROTEİN, SERUM AMİLOİD
A DÜZEYLERİ VE ENDOTEL DİSFONKSİYONUNUN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ömer KARADAĞ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Meral Çalgüneri**

**ANKARA
2005**

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve sonuçlarının değerlendirilmesi aşamalarında verdiği eğitim ve bilimsel destek için tez danışmanım, kıymetli hocam Prof. Dr. Meral Çalgüneri'ye, hocalarım Prof. Dr. A.İhsan Ertenli, Doç. Dr. Sedat Kiraz ve Doç. Dr. Ş.Apraş Bilgen'e, tüm çalışma boyunca desteklerini yanımda hissettiğim Dr. Ali Akdoğan, Dr. Umut Kalyoncu, Dr. A.Mesut Onat, Dr. Kemal Üreten, Dr. Ömer Dizdar, Dr. Yüksel Maraş, Dr. Bünyamin Kısacık ve Romatoloji Ünitesinin tüm çalışanlarına, hastaların ekokardiyografi ve endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesini yapan Doç. Dr. Enver Atalar ve Dr. Bünyamin Yavuz'a, istatistiksel analizde yardımcı olan Prof. Dr. İsmail Çelik'e, hastaların laboratuvar testlerini yapan Prof. Dr. Gülşen Hasçelik ve tüm klinik patoloji laboratuvarları çalışanlarına, çalışmanın finansal desteğini sağlayan Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği'ne ve son olarak hertürlü maddi ve manevi desteği için eşim Dr. Yeşim Sücüllü Karadağ'a, annem, babam ve tüm aileme teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Karadağ Ö. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında Koroner Arter Hastalığı Eski ve Yeni Risk Faktörleri, Yüksek Sensitiviteli C-Reaktif Protein, Serum Amiloid A ve Endotel Disfonksiyonunun Araştırılması

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2005

Bu çalışmada Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalarında geleneksel ve yeni koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörleri (yüksek sensitiviteli C reaktif protein (hs-CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, lipoprotein (a), homosistein düzeyleri ve endotel fonksiyonu (akım aracılı dilatasyon:FMD)) araştırılmıştır. Çalışmaya 103 SLE (99 Kadın, 4 Erkek), 62 kadın kontrol alınmıştır. SLE hastalarında hastalık aktivitesi, organ tutulumları, hastaların almış veya almakta olduğu tedaviler ve bu faktörlerin eski ve yeni KAH risk faktörleriyle ilişkisi değerlendirilmiştir. SLE hastalarında menopoz %46.5, hipertansiyon %32.0, sigara %23.3, diyabetes mellitus (DM) %12.6 ile önde gelen KAH risk faktörleri olarak belirlendi. Kontrol grubuna göre prematür menopoz lupus grubunda anlamlı şekilde yüksek bulundu. SLE’de beklenen lipid değişikliklerinden farklı olarak HDL düzeyleri hasta grubunda anlamlı şekilde artmış bulundu. Daha sonra hasta ve kontrol grubu en az bir majör KAH risk faktörüne sahip olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. KAH risk faktörüne sahip olan ve olmayan hasta ve kontrol grupları birbirleri ile karşılaştırıldı. Risk faktörü olmayan gruplar arasında homosistein, hs-CRP, SAA ve FMD arasında farklılık saptanırken, risk faktörü olan gruplar arasında ise fibrinojen, SAA ve FMD arasında anlamlı değişiklik belirlendi. SLE hastalık aktivite indeksi (SLEDAI) skoruna göre hastalar aktif ve inaktif olarak 2 gruba ayrılıp karşılaştırıldığında ise aktif grupta hs-CRP, fibrinojen ve SAA düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulundu. Sonuç olarak SLE hastalarında kontrollere göre fibrinojen, hs-CRP ve SAA düzeyleri artmıştır. SLE hastalarında saptanan endotel disfonksiyonu, akselere aterosklerozun erken bir bulgusu olabilir. Lupusta KAH gelişme riskinin belirlenmesinde fibrinojen, hs-CRP ve SAA düzeyleriyle ve endotel disfonksiyonu kullanışlı olabilir. Aktif SLE hastalarında bu parametrelerin yüksek oluşu, hastalık aktivitesinin ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığını gösterebilir. SLE tedavisi planlanırken yeni KAH risk faktörlerinin kullanımı ve takibi, SLE’deki KAH’a bağlı mortalitenin azalmasında katkıda bulunabilir. Bu konuda prospektif araştırmalar yapılması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Koroner arter hastalığı risk faktörleri, yüksek sensitiviteli C-reaktif protein, serum amiloid A (SAA), endotel disfonksiyonu

ABSTRACT

Karadag O. Investigation of Traditional and New Coronary Artery Disease Risk Factors, High Sensitivity C-Reactive Protein, Serum Amyloid A and Endothelial Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus Patients

Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2005

In this study, traditional and new coronary artery disease (CAD) risk factors (high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), serum amyloid A (SAA), fibrinogen, lipoprotein (a) and homocystein levels and endothelial function (Flow-Mediated Dilatation)) are studied in systemic lupus erythematosus (SLE) patients. 103 SLE patients (99 female, 4 male) and 62 female controls were recruited into the study. Correlations between disease activity, organ involvement, patients' treatments and the traditional and new cardiovascular risk factors were assessed. Menopause 46.5%, hypertension 32.0%, smoking %23.3 and diabetes mellitus (DM) %12.6 are the most frequent CAD risk factors in SLE patients. Premature menopause was significantly higher in lupus group. In contrast with lupus dyslipoproteinemia, HDL levels were significantly higher in lupus patients than controls. SLE patients were divided into two groups according to CAD risk factors as SLE patients with non of the CAD risk factors and SLE patients with one or more CAD risk factors. These groups were compared with age and CAD risk factors similar control groups. There was significant difference in homocystein, hs-CRP, SAA and FMD between the risk factor negative groups. We found difference in fibrinogen, SAA levels and FMD between the risk factor positive groups but not between hs-CRP levels. Fibrinogen, SAA and hs-CRP levels were higher in active SLE patients (SLEDAI score ≥ 6 active and inactive < 6). Levels of fibrinogen, hs-CRP, SAA were increased in SLE patients. Endothelial dysfunction ascertained in lupus patients may be considered an early finding of accelerated atherosclerosis in these patients. In the assessment of CAD development risk in lupus, fibrinogen, hs-CRP and SAA levels and endothelial dysfunction may be useful. Increased levels of these parameters in active patients may show the important role of disease activity in atherosclerosis development. Using new CAD risk factors in management of lupus, may decrease CAD mortality in SLE. Further prospective studies are needed in this subject.

Key Words: Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Coronary Artery Disease (CAD) Risk Factors, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), Serum Amyloid A (SAA), Endothelial Dysfunction

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER	X
TABLolar	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS	
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyopatogenez	3
2.1.2.1. Genetik Yatkınlık	3
2.1.2.2. Hormonal Faktörler	4
2.1.2.3. İmmünopatoloji	5
2.1.2.3.1 Otoantikolarlar	6
2.1.2.3.2. İmmün Yanıtta Bozukluk	8
2.1.2.3.3. SLE'deki Sitokin Ağı	9
2.1.2.3.4. Defektif İmmün Regülasyon	9
2.1.2.6. Apoptozis	9
2.1.2.7. Çevresel Tetikleyiciler	10
2.1.3. Klinik Bulgular	12
2.1.3.1. Cilt Tutulumu ve Fotosensitivite	13
2.1.3.2. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu	14
2.1.3.3. Renal Tutulum	15
2.1.3.4. Pulmoner Tutulum	17
2.1.3.5. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu	18
2.1.3.6. Nöropsikiyatrik Tutulum	19
2.1.3.7. Gastrointestinal Tutulum	21
2.1.3.8. İlaça Bağlı Lupus	21

2.1.3.9. Gebelik ve Lupus	22
2.1.4. Laboratuvar Bulguları	22
2.1.5. Tanı Kriterleri	23
2.1.6. Klinik Seyir ve Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	23
2.1.7. Tedavi	28
2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI	32
2.2.1 Epidemiyoloji	32
2.2.2 Ateroskleroz	32
2.2.2.1. Patogenez	32
2.2.2.2. İnflamasyonun Aterosklerozdaki Rolü	33
2.2.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	34
2.2.4. Koroner Arter Hastalığı Yeni Risk Faktörleri	36
2.2.4.1. Homosistein	36
2.2.4.2. Lipoprotein (a)	37
2.2.4.3. Fibrinojen	37
2.2.4.4. Yüksek Sensitiviteli C-Reaktif Protein	38
2.2.4.5. Serum Amiloid A	38
2.2.4.6. Endotel Disfonksiyonu	39
2.3. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS VE KORONER ARTER HASTALIĞI	41
3. BİREYLER VE YÖNTEM	43
3.1. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri	43
3.2. Kullanılan Gereç ve Yöntem	44
3.3. İstatistiksel Yöntemler	45
4. BULGULAR	46
4.1. SLE Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri	46
4.2. SLE Hastalarında Hastalık Aktivitesi, Koroner Arter Hastalığı Geleneksel ve Yeni Risk Faktörleri	51
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR-EKLER	67

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACR	Amerikan Romatoloji Cemiyeti
AD	Anlamli değil
ANA	Anti-nükleer antikor
Anti ds-DNA	Anti çift sarmallı DNA
Apo-A1	Apoprotein-A1
Apo-B	Apoprotein B
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
C3	Kompleman 3
C4	Kompleman 4
CD	Diferansiyasyon grubu
CH50	Ortalama kompleman aktivitesi
COX-2	Siklooksijenaz 2
CRP	C reaktif protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
EEG	Elektroensefalogram
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EM	Elektron mikroskobu
EMG	Elektromiyografi
ENA	Ekstrakte edilebilen antijen
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FMD	Akım aracılı dilatasyon
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	İnsan lökosit antijeni
HMG-CoA	Hidroksi-metil koenzim A
hpf	Büyük büyütme alanı
hs-CRP	Yüksek sensitiviteli C-reaktif protein
ICAM	İnterselüler adezyon molekülü
IDL	Orta dansiteli lipoprotein
Ig	İmmunglobülin
IL-10	İnterlökin 10
IL-12	İnterlökin 12
IL-2	İnterlökin 2
IM	Işık mikroskobu
ITP	İmmun trombositopenik purpura
İF	İmmun floresan
KAH	Koroner arter hastalığı
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
LA	Lupus antikoagulanı

LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LE	Lupus eritematozus
Lp(a)	Lipoprotein (A)
MR	Manyetik rezonans
MSS	Merkezi sinir sistemi
NHBLI	Ulusal Sağlık Kan ve Akciğer Enstitüsü
NO	Nitrik oksit
NSAI	Non-steroidal anti inflamatuvar
Ox-LDL	Oksidize LDL
PAN	Poliarteritis nodoza
PET	Pozitron emisyon tomografi
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid faktör
RNA	Ribonükleik asit
SAA	Serum amiloid A
SICAM-1	Solubl intersellüler adezyon molekülü
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SLEDAI	Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi
Sm	Smith antijeni
snRNP	Küçük nükleolar ribonükleoprotein
SPECT	Tek foton emisyon komputerize tomografi
SS	Sistemik skleroz
TEKHARF	Türk erişkinlerinde kalp sağlığı, risk profili ve kalp hastalığı çalışması
TG	Trigliserid
TPHA	Treponema pallidum hemaglutinasyon
UV	Ultraviyole
VDRL	Venereal hastalık araştırma laboratuvarı testi
Ve ark.	Ve arkadaşları
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 2.1. Sistemik Lupus Eritematozus Etiyopatogenezi	11
Şekil 4.1. Risk faktörüne göre SLE ve kontrollerin hs-CRP, SAA, fibrinojen ve FMD değerlerinin karşılaştırılması	57
Şekil 4.2. SLE hastalarının çalışma sırasındaki SLEDAI skoruna göre hs-CRP, SAA, Fibrinojen ve FMD değerlerinin karşılaştırılması	59



TABLÖLAR

	Sayfa No
Tablo 2.1.1. SLE patogenezi ile ilişkili genler	4
Tablo 2.1.2. SLE'de görülen antikorların görülme oranları ve ilişkili oldukları olası spesifik durumlar	7
Tablo 2.1.3. SLE'de sık görülen klinik bulguların hastalığın seyri boyunca prevalansı	12
Tablo 2.1.4. SLE tanı kriterleri içinde yer alan klinik ve laboratuvar bulgularının hastalığın başlangıç, tanı ve takipteki görülme yüzdeleri	13
Tablo 2.1.5. WHO Lupus Nefriti sınıflandırması	16
Tablo: 2.1.6. Lupus Nefriti İçin Aktivite-Kronisite İndeksi	17
Tablo 2.1.7. SLE'nin majör nöropsikiyatrik bulguları	19
Tablo 2.1.8. 1997 Gözden Geçirilmiş SLE tanı kriterleri	25
Tablo 2.1.9. SLEDAI-2K Değerlendirme Formu	27
Tablo 2.1.10. Lupus Nefriti Tedavi Protokolleri	29
Tablo 2.2.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	36
Tablo 4.1.1. SLE hastalarının tanı yaşı, hastalık süresi ve SLEDAI skoru	46
Tablo 4.1.2. SLE hastalarının hastalık süresinin dağılımı	46
Tablo 4.1.3. SLE hastalarında görülen klinik belirti ve bulgular	48
Tablo 4.1.4. SLE hastalarında görülen otoantikor yüzdeleri	49
Tablo. 4.1.5. SLE hastalarının ilk muayene sırasındaki laboratuvar bulguları ve hastalık aktivitesi	50
Tablo 4.1.6. SLE hastalarının çalışma sırasındaki laboratuvar bulguları ve hastalık aktivitesi	50
Tablo 4.1.7. SLE hastalarının ilk tanı sırasındaki ve çalışma sırasındaki 24 saatlik idrardaki proteinuri miktarları	51
Tablo 4.1.8. SLE hastalarının halen almakta olduğu tedaviler, kullanmakta olan hasta sayısı ve ortalama dozları	51
Tablo 4.2.1. SLE hastalarının ve kontrollerin geleneksel koroner arter hastalığı risk faktörleri	52
Tablo 4.2.2. SLE hastalarının ve kontrol grubunun lipid profili, fibrinojen, hs-CRP, SAA, endotel disfonksiyonu (FMD) açısından karşılaştırılması	53
Tablo 4.2.3. Risk faktörü olmayan SLE hastaları ve kontrol grubunun lipid profili,	54

fibrinojen, hs-CRP, SAA, endotel disfonksiyonu (FMD) açısından karşılaştırılması	
Tablo 4.2.4. Risk faktörü pozitif olan SLE hastalarında ve kontrol grubunda risk faktörlerinin dağılımı	54
Tablo 4.2.5. Risk faktörü (+) SLE hastaları ve kontrol grubunun lipid profili, fibrinojen, hs-CRP, SAA, endotel disfonksiyonu (FMD) açısından karşılaştırılması	55
Tablo.4.2.6. Risk faktörü olup olmasına göre SLE ve kontrollerin hs-CRP, SAA, fibrinojen ve FMD değerlerinin karşılaştırılması	57
Tablo 4.2.7. SLE hastalarındaki hs-CRP ve SAA düzeyleri ile diğer inflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyon katsayıları	58
Tablo.4.2.8. Çalışma sırasındaki SLEDAI skoruna göre hs-CRP, SAA, fibrinojen ve FMD değerlerinin karşılaştırılması	59



1.1. GİRİŞ ve AMAÇLAR

Sistemik lupus eritematozus (SLE), patojenik otoantikörlerin ve immün komplekslerin birçok organı hedef aldığı, kronik, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Çok hafif formlarından önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilecek majör organ tutulumlarına kadar geniş bir klinik spektrum içinde, alevlenme ve remisyonlarla seyreder.

SLE hastalarında erken ölümler çoğunlukla aktif SLE ve eşzamanlı enfeksiyonlara, geç ölümler ise temel olarak aterosklerotik hastalıklara bağlıdır. Genel populasyonla karşılaştırıldığında 55 yaş altı SLE'li kadınlarda koroner arter hastalığı (KAH) gelişiminin 5-8 kat arttığı gösterilmiştir. SLE'de gelişen koroner arter hastalığının nedeni, çoğunlukla hızlanmış aterosklerozdur ve mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. SLE hastalarında KAH geleneksel risk faktörleriyle ilgili yapılan kontrollü çalışmalarda, SLE hastalarında hipertansiyon, diyabet ve prematür menopozun daha sık görüldüğü, fakat diğer risk faktörleri açısından kontrol grubuna göre fark olmadığı saptanmıştır. Buna karşın Framingham risk faktör formülüne göre 10 yıl içerisinde koroner kalp hastalığı ile ilişkili olay oranları açısından her iki grup arasında (% 3.2) anlamlı fark bulunamamıştır. Framingham risk skorunun SLE hastalarındaki artmış KAH riskini yansıtmaması nedeniyle, bu hastalardaki artmış KAH riskini belirlemek için daha duyarlı ve özgül belirteçlere ihtiyaç vardır.

Yüksek sensitiviteli C- reaktif protein (hs-CRP), serum amiloid A (SAA) ve endotel disfonksiyonu kardiyovasküler hastalık için yeni prediktörlerdir. SLE hastalarında bu yeni parametrelerin değerlendirilmesi KAH riskini değerlendirmede önemli rol oynayabilir. SLE hastalarında hastalık aktivitesi, hs-CRP, SAA ve endotel disfonksiyonunu birlikte değerlendiren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Ünitesinde Aralık 2003- Ekim 2004 tarihleri arasında görülen SLE hastalarının hastalık süreci, hastalık aktivitesi, organ tutulumları, almış oldukları tedavilerin değerlendirilmesi ve bu parametrelerin geleneksel koroner arter hastalığı risk faktörleri ile yeni risk belirleyicileri olan hs-CRP, SAA ve endotel disfonksiyonu ile ilişkisini araştırmaktır. Ayrıca bu çalışmada SLE hastaları yaş, diyabet ve hipertansiyon açısından benzer bir kontrol grubu ile hs-CRP, SAA düzeyleri ve endotel disfonksiyonu açısından karşılaştırılmıştır.

2.1. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ:

Sistemik lupus eritematozus (SLE), patojenik otoantikörlerin ve immün komplekslerin birçok organı hedef aldığı, kronik, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. SLE, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen otoimmün hastalıktır [1].

Hastalığın başlangıcı 20-40 yaş arasında daha sıktır. Başlangıç yaşı kadınlarda erkeklere göre daha düşük olup ülkeler ve ırklar arasında değişmektedir. Çocuklarda ve ileri yaş başlangıçlı hastalarda kadın:erkek oranı 2:1'e yakın iken doğurganlık çağında bu oran 12:1 gibidir [2].

SLE insidansı, ABD'de yapılan çalışmalarda 100.000'de 1-7.6 arasında değişmektedir [3, 4]. Avrupa'da yapılan çalışmalarda da benzer oranlar elde edilmiştir. Son yapılan çalışmalarda Rochester, İzlanda ve Danimarka'da SLE insidansında artış görülürken İsveç'teki insidanda değişiklik saptanmamıştır. Bu artışın hafif SLE vakaları ve SLE hastalarının erken tanı almasına bağlı olabileceği düşünülmektedir [5]. Kesin SLE tanısı alan hastalar arasında ırk ve cinsiyete göre insidans; beyaz erkeklerde 100.000'de 0.4, beyaz kadınlarda 3.5, Afrika-Amerikalı erkeklerde 0.7, Afrika-Amerikalı kadınlarda 9.2 olarak bulunmuştur [2].

SLE prevalansı, 100.000'de 20-250 arasında değişmektedir. Hastaların sağ kalımındaki artış nedeniyle son yıllardaki serilerde prevalansın arttığı belirlenmiştir [9]. Siyah ırkta prevalans daha yüksek, Anglosakson ırkında daha düşüktür. ABD'deki prevalansın İskandinavya ve İngiltere'den daha yüksek olduğu bildirilmiştir [6, 10]. Afrika-Avrupalılarda, Afrika-Amerikalılara göre prevalans daha yüksek bulunmuştur [11]. İngiltere'de yapılan çalışmada Asya'lılarda beyaz ırka göre insidans beş kat, prevalans iki kat artmıştır [12]. Genetik faktörler ve çevresel tetikleyicilerin (beslenme farklılıkları ve patojenlere maruziyet gibi) prevalansı etkilemesi nedeniyle bu artışların oluştuğu düşünülmektedir.

Cinsiyetin hastalık prezentasyonuna etkisine bakıldığında; Hopkins Lupus kohort çalışmasına göre erkeklerde hemolitik anemi, tromboz, nöbet geçirme, lupus antikoagulanı pozitifliği ve hipokomplementemi kadınlara göre daha fazladır. Lupus nefriti açısından ise fark saptanmamıştır. Ayrıca erkeklerde morbidite daha fazladır [13].

2.1.2. ETİYOPATOGENEZ

SLE, hücre nükleusunun bileşenlerine karşı otoantikor üretimi ve immün komplekslerin doku hasarı oluşturması sonucu farklı şekillerde klinik manifestasyonlar gösteren, prototip otoimmün bir hastalıktır. Kesin olarak etyolojisi bilinmemektedir. SLE’de T ve B lenfositlerde antijen-spesifik, poliklonal hiperaktivite ve bu aktivitenin yetersiz kontrolü ile karakterli anormal bir immün yanıt söz konusudur.

SLE’deki primer patolojik bulgular inflamasyon, vaskülit, immün kompleks birikimi ve vaskülopatidir. SLE, güçlü bir ailesel aggregasyon gösterir. Tek yumurta ikizlerinde konkordansın % 25-50, çift yumurta ikizlerinde % 5 civarında olması hastalığın predispozisyonunda genetik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir [14]. Çoğu vakanın sporadik olması ise birçok hormonal, immün ve çevresel veya henüz bilinmeyen faktörlerin etiyopatogeneizde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

2.1.2.1. Genetik Yatkınlık

Lupuslu bir hastanın ailesinde başka bir lupuslu olma riski yaklaşık % 10’dur. Bu oran genel popülasyondan 100 kat daha fazla riski simgelemektedir [2]. Tek yumurta ikizlerinde konkordans, birinci derece akrabalar arasında görülme sıklığının artması ve SLE hastalarının çocuklarında riskin artması hastalığın poligenik kalıtımını gösterir. Yüzde 5’den daha az hastada tek gen sorumlu olabilir.

Popülasyon çalışmaları, SLE’ye yatkınlığın HLA sınıf 2 gen polimorfizmiyle ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. HLA DR-2 ve DR-3 pozitif farklı etnik kişilerde SLE gelişimi rölatif riski 2-5 kat artmıştır [14]. Ayrıca HLA sınıf 2 genleri, anti-Sm, anti-snRNP (*small nucleo ribonuclear protein*), anti Ro, anti La, anti-RNP (ribonükleo protein) antikorlarının varlığı ile de ilişkilidir [15].

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 3 genleri ile belli etnik gruplarda asosiasyon 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 [16]. 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 Fc γ RIIIB reseptör eksikliği bazı lupus hastalarında tespit edilmiştir [17, 18]. Bir diğer çalışmada Fc γ RIIIA allelinin lupus ile ilişkili olduğu saptanmıştır [19].

Ayrıca birçok polimorfik non-MHC genlerinin de SLE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tablo 2.1.1'de SLE ile ilgili genler özetlenmektedir [20]. Birçok sayıda kromozom bölgesinin SLE gelişimi ile ilişkili olduğunun gösterilmesi, SLE'nin poligenik hastalık olma görüşünü desteklemektedir.

Tablo 2.1.1. SLE patogenezi ile ilişkili genler

HLA* genleri	DR2, DR3 (rölatif risk 2-5 kat artar)
	DR2, DR3, DR7, DQw1, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti-Ro)
	DR3, DR8, DRw12 (anti-La)
	DR3, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti-Ro ve anti-La)
	DR2, DR3, DR7, DQB1 (anti-DNA)
	DR2, DR4, DQw5, DQw8, DQA1, DQB1 (anti-U1 Ribonükleer Protein)
	DR2, DR4, DR7, DQw6, B61 (anti-Sm**)
	DR4, DR7, DQ6, DQ7, DQw7, DQw8, DQw9 (antikardiyolipin antikor veya lupus antikoagülanı)
	Kompleman genleri (C2, C4, C1q)
Non-HLA genleri	Mannoz bağlayıcı lektin polimorfizmi
	Tümör nekrozis faktör (TNF)
	T hücre reseptörü (TCR)
	IL 6
	CR1
	Ig Gm ve Km
	Fc RIIA (IgG Fc reseptör)
	FcRIIA (IgG Fc reseptör)
	PARP (poli-ADP riboz polimeraz)
	Isı Şok protein-70

*HLA: insan lökosit antijeni; **Sm: Smith antijeni

2.1.2.2. Hormonal Faktörler

SLE, bir doğurganlık çağı hastalığıdır. Puberte öncesi veya menopoz sonrası başlangıç nadirdir [21, 22]. SLE'de her iki cinsiyette de anormal östrojen metabolizması olduğu kanıtlanmıştır. Estronun 16-hidroksilasyonunda artış sonucu

artmış miktarda 16-alfa metabolitleri oluşur ki, bunlar daha potent ve feminen östrojenlerdir [23].

Endojen östrojen konsantrasyonu, lupusun aktivitesini ve prognozunu etkiler. Gebelik, puerperium gibi hızlı hormonal değişimler periyodunda hastalıkta alevlenmeler olur. Menstruasyonun ikinci kısmında estrojen pikine bağlı olarak alevlenmeler görülebilir [24]. Önceden oral kontraseptif kullananlarda ve hormon replasman tedavisi alanlarda SLE gelişme riski hafifçe artmıştır [25, 26]. Menopoz sonrası hastalık aktivitesi azalmaktadır. 50 yaşından daha sonra başlayan SLE'lerde ciddi organ tutulumu daha az oranda görülmektedir [27].

Fizyolojik ve suprafizyolojik estrojen düzeyleri, hümmoral yanıtı kolaylaştırır, B hücre proliferasyonuna ve antikor üretimine yol açar [28-31]. Estrojen; SLE'li hastalardan elde edilen T hücre kültürlerinde, CD40 ligand (CD40L) yüzey ekspresyonunu artırır. Yüksek düzeylerde ise T hücre yanıtını (proliferasyonunu ve IL-2 üretimini) inhibe eder [32-35].

Testosteron SLE'li hastalarda ve sağlıklı kişilerde periferik kan mononükleer hücrelerinden immünglobülin üretimini azaltır. SLE'li kadınlarda plazma androjenlerinin düşük olduğu bulunmuştur. Androjen konsantrasyonu ile SLE hastalık aktivitesi ters orantılıdır [36, 37].

Prolaktin, immün modülatör bir hormondur. Bir çalışmada SLE'de her iki cinsiyette belli oranlarda hiperprolaktinemi olduğu gösterilmiştir [38]. SLE tedavisinde bir dönem bromokriptin ile alevlenmelerin sıklık ve şiddetinde azalma saptanmıştır . Ancak prolaktinin SLE'deki rolünün tam olarak belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak hormonlar SLE'de direkt olarak etyolojik neden olmayabilir. Hipotalamo-hipofizer ve gonadal hormonların farklı düzeylerinin birleşimi sonucu, hastalık gelişimine duyarlı endojen ortam oluşabilir. Seks hormonlarının konsantrasyonlarındaki değişiklikler, henüz yeterince tanımlanamamış çevresel faktörlerin etkisiyle hastalığı alevlendirebilir.

2.1.2.3. İmmünopatoloji

SLE'deki temel patolojik bulgular; inflamasyon ve kan damarı anormallikleridir (band veya okluziv vaskülopati, vaskülit, immün kompleks birikimi). Lupusta en iyi karakterize edilen organ değişiklikleri böbrektedir. Renal

biyopsilerde, ışık ve immün floresan mikroskopta mezengiyal hücre proliferasyonu, inflamasyon, bazal membran anormallikleri, immün kompleks birikimi (immünglobulin ve kompleman bileşenleri) gösterilebilir.

SLE'de görülen diğer organ değişiklikleri genelde non-spesifik inflamasyon veya vasküler değişiklikler şeklindedir. Örneğin merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu olan hastalarda kortikal mikroinfarkt ve orta dereceli vaskülopati görülür. İnflamasyon ve nekrotizan vaskülit nadiren görülür. Oklüzif vaskülopati antifosfolipid antikoru varlığıyla ilişkili histolojik bulgudur. Uzun süreli SLE hastalarında hipertansiyon, kortikosteroid ve diğer ilaçlara bağlı ateroskleroz ve doku hasarı gösterilebilir [20].

2.1.2.3.1 Otoantikorlar

Otoantikör üretimi SLE'li hastalarda majör immünolojik bozukluklardan birisidir. Bu antikörler hastanın kendi molekülüne (nükleus, sitoplazma, hücre membranı, koagülasyon faktörü veya immünglobulin) karşı direkt olarak etkilidir. Anti nükleer antikör (ANA) en karakteristik otoantikördür ve % 95'ten fazla hastada pozitifdir [39]. Anti ds-DNA ile anti-Sm antikoru, SLE hastalığına özgüdür ve aynı zamanda SLE'de tanı kriterleri arasında yer alırlar [40]. SLE'de görülen otoantikörlerin görülme oranları ve ilişkili oldukları olası spesifik durumlar Tablo 2.1.2'de gösterilmiştir [41].

Küçük nükleer ribonükleoprotein (snRNP), üridinden zengin bir RNA molekülüdür ve RNA molekülü ile ilişkili bir grup kor proteinine bağlıdır. Anti Sm antikoru snRNP ile etkileşir. Anti ds-DNA antikoru ise DNA üzerindeki belirli nükleik asit determinant bölgelerine bağlanır. Anti ds-DNA antikör titresi hastalık aktivitesine göre zaman içinde sıklıkla değişirken, anti-Sm antikör titresi genelde sabittir [20].

Anti-dsDNA antikörleri, glomerul bazal membranına komşu kısımlara histonlar aracılığıyla bağlanır veya C1q, nükleozom ve heparan sülfat, laminin gibi glomeruler antijenler ile etkileşebilir [42]. Bu antijenler ile bağlanma kompleman aktivasyonu ve lokal inflamasyonu başlatabilir. Böylece yeni oluşan veya dolaşımdan gelen immün komplekslerin böbrekte tutunması sağlanır. Hayvan modellerinde monoklonal anti-dsDNA antikörlerinin pasif infüzyonu glomerüler zedelenmeye neden olabilmektedir. Anti-dsDNA antikörleri izotip, kompleman

fiksasyon kabiliyeti, glomerüllere bağlanarak patojenite oluşturma kapasitesine göre farklılıklar gösterir [43]. Sadece belli tip anti-dsDNA antikoru patojeniktir [44]. Anti-dsDNA antikoru en belirgin özelliği, glomerulonefritle ilişkili olmasıdır. Ancak lupus nefriti ile tam olarak korelasyon göstermez. Bazı aktif lupus nefriti olan hastalarda anti-dsDNA antikoru düşük titredeyken bazı yüksek titreli hastalarda ise nefrit saptanmamaktadır [43, 45].

Tablo 2.1.2 SLE'de görülen antikoru görölme oranları ve ilişkili oldukları olası klinik asosiasyonlar

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

SLE'de anti-ribozomal P antikoru psikoz ile anti-Ro antikoru konjenital kalp bloğu ve subakut kutanöz lupus ile asosiasyonları tam olarak dökümanite edilmesine rağmen antikoru patojenitesi yeterli olarak çalışılmamıştır. Kompleman aktivasyonu sonucu, immün kompleks birikiminin olası mekanizma olduğu düşünülmektedir.

Anti-endotelyal antikoru, SLE, romatoid artrit, skleroderma, dermatomiyozit, Wegener granulomatozis, Takayasu arteriti, multiple skleroz ve diyabette saptanmış heterojen antikoru grubunu temsil eder. Bu antikoru, endotel yüzeyindeki antijenik yapılarla ilişkiye girerler ve kompleman aracılığıyla antikoru bağımlı sitotoksikite ve endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak endotel hücre zedelenmesine yol açabilirler [46].

2.1.2.3.2. İmmün Yanıtta Bozukluk

SLE; B hücre, T hücre ve monositik hücrelerde poliklonal aktivasyon, artmış sayıda antikor üreten hücreler, hipergamaglobulinemi, otoantikor üretimi ve immün kompleks oluşumuyla giden bir dizi immün sistem aberasyonları ile karakterizedir. Artmış ve kontrol edilemeyen T hücrelerinin B hücre diferansiasyonuna ve aşırı otoantikor oluşumuna yol açması nihai ortak yol olarak gözükmektedir.

Farelerde pristin gibi irritan kimyasallar, bakteriyel DNA, hücre duvarı fosfolipidleri ve viral antijenler anti-DNA antikorlarını indükleyebilir. Böylece T ve B hücreleri aktive olur, hastanın kendi DNA proteini ve RNA protein kompleksine karşı otoantikor üretimini uyarır [42, 44, 47, 48]. Çevresel ve öz antijenler, antijen prezente edici hücrelerce (APC) alınır veya indüklenmiş B hücre yüzeyindeki indüklenmiş antikorlara bağlanır. Peptidlere dönüştürülen antijenler, APC ve B hücre yüzeylerindeki HLA moleküllerince T hücrelerine sunulur. Aktive T hücreleri B hücrelerini patojenik otoantikor üretimine stimule eder. Kontak stimülasyonun yanı sıra IL-10 gibi bazı sitokinlerce interaksiyon kolaylaştırılır. İkincil sinyali başlatmak için ise CD40/CD40L ve B7/CD28/CTLA-4 gibi aksesuar moleküllere ihtiyaç duyulmaktadır [20].

SLE hastalarında B hücre aktivasyonu anormaldir. Aktif SLE hastalarının periferik kanında, aktivasyonun tüm evrelerindeki B hücrelerinin sayısı artmıştır [49]. SLE hastalarının B hücreleri, non-SLE'lilerdeki B hücrelerine göre IL-6 gibi stimülatör sitokinlere daha duyarlıdır [50]. Bu nedenle SLE hastalarındaki B hücreleri antijen, sitokin ve diğer stimullara karşı poliklonal aktivasyona daha eğilimlidir. Periferdeki total T hücre sayısı ise muhtemelen anti-lenfosit antikorlara bağlı olarak sıklıkla azalmıştır. Aktive olmasına rağmen periferdeki lupus T hücrelerinin mitojenik stimülasyona yanıtı ve IL-2 üretim kapasiteleri azalmıştır [51-54]. SLE'deki defektif Th1 yanıtı spekülatifdir. Aşırı Th2 sitokinlerinin daha düşük bir düzeye regülasyonu, APC ve T hücreleri arasındaki bozulmuş interaksiyon, 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 [55, 56].

2.1.2.3.3. SLE'deki Sitokin Ağı

IL 10, B hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunda potent bir stimülatör sitokindir. SLE'deki poliklonal B hücre aktivasyonunun da potansiyel mediatörüdür. IL 10 üretimindeki artış, in vitro lupus T hücrelerindeki bozulmuş Th1 yanıtının nedeni olabilir [57, 58].

IL 12; B hücre, makrofaj ve dendritik hücrelerde hücre sel aracı lı immün yanıtı arttırırken, hü moral aracı lı sisteme inhibitör etkilidir [59]. Stimule edilmiş kemik iliği hücrelerinde, SLE'li hastalarda kontrol grubuna göre bozulmuş IL-12 üretimi vardır. Bu çalışmaların sonucuna göre IL-10 ve IL-12'deki regülasyonda bozulma, SLE'li hastalarda görülen anormal hücre sel immünitede önemli rol oynamaktadır.

2.1.2.3.4. Defektif İmmün Regülasyon

Fagositlerin immün kompleksleri temizlemedeki aksaklık, SLE'deki önemli bir diğ er patojenik mekanizmadır [61]. Aktif SLE'li hastalarda CD8+ T supresör hücre fonksiyonunda bozukluk gösterilmiştir [62]. B hücrelerinin supresyonunun bozulması, hastalığın devam etmesinin nedenlerinden biri olabilir.

Sağlıklı kişilerde antikorların aşırı üretimi, idiotip ağı tarafından önlenir. Bu ağ SLE'li hastalarda muhtemelen bozuktur ve aşırı otoantikor üretimine yol açmaktadır [63].

2.1.2.4. Apoptozis

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 C1q reseptörü apoptotik hücrelerin temizlenmesi için çok önemlidir [64]. C1q homozigot eksikliği olanlarda yaşamın erken dönemlerinde lupus benzeri hastalık saptanabilir [65]. Anti C1q antikoruna renal hastalığı olanların büyük kısmında bulunabilir [66]. Fare lupus modelinde, Fas (CD95) ve Fas ligandı etkileşimiyle apoptozis gerçekleşecekken defektif etkileşimle lupus benzeri hastalık immün glomerulonefriti oluşturulmuştur [67]. 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 eğ ilim yaratmaktadır.

2.1.2.5. Çevresel Tetikleyiciler

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 *self* antijenlerine karşı hücrel yanıtı bozabilirler. Fiziksel ve kimyasal ajanlar inflamasyon oluşturabilir, hücrel apoptozu indükleyebilir ve doku hasarı oluşturabilir [20].

SLE ile ilişkili olabilecek çevresel faktörler şunlardır:

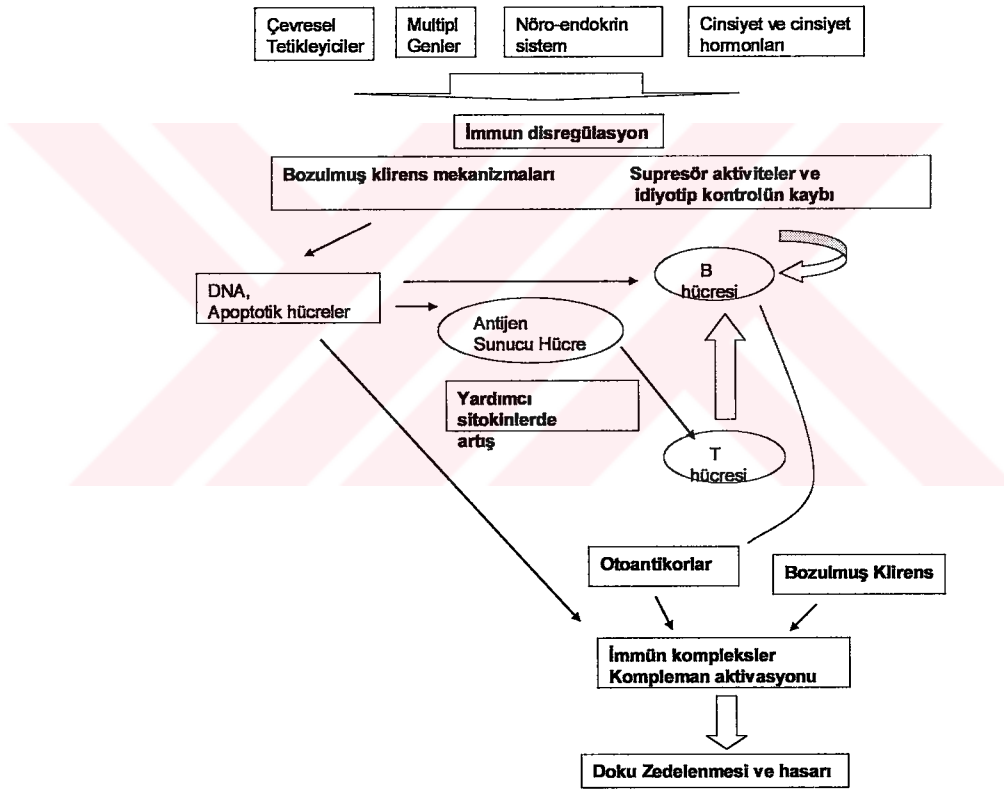
- Aromatik aminler, hidrazinler
- İlaçlar (prokainamid, hidralazin, klorpromazin, isoniazid, fenitoin, penisilamin)
- Sigara
- Ultraviyole (UV) ışık
- Diyet faktörleri (doymuş yağların aşırı alımı, L-canavanin)
- İnfeksiyöz ajanlar (bakteriyel DNA/endotoksinler, retrovirüsler)
- Hormonlar ve ekzojen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

Güneş ışığı maruziyeti, kutanöz ve sistemik lupusu indüklediği 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 [68, 69]. Böylece öz antijenlere maruz kalınmakta ve otoimmünite provoke edilmektedir.

Virüsler gibi enfeksiyöz ajanlar, teorik olarak B hücre aktivasyonu ve otoantijen salınımı ile doku hasarı oluşturabilir. Ayrıca moleküler benzerlik ile hastalığı tetikleyerek SLE'ü başlatabilir veya alevlendirebilir. Ancak henüz SLE'lu hastalarda viral enfeksiyona dair ipuçları gösterilememiştir [70].

Etiyopatogenezin Özeti:

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, aşırı T hücre yardımı, defektif B hücre supresyonu ve Th1'den Th2'ye kayma sonucu sitokin dengesinin bozulması, B hücre hiperaktivitesi ve patojenik otoantikorların üretimi etiyopatogenezde rol almaktadır. Buna ek olarak muhtemelen hastalığın başlangıcı için çevresel faktörlere ihtiyaç duyulmaktadır. SLE etiyopatogenezini Şekil 2.1.1'de şematik olarak özetlenmiştir [20].



Şekil 2.1. Sistemik Lupus Eritematozus Etiyopatogenezini

2.1.3. KLİNİK BULGULAR

Halsizlik, yorgunluk, ateş ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar SLE'un en yaygın belirtileridir. Bu belirtilerin varlığı klinisyene hastalığın tanısında veya alevlenmenin saptanmasında yardımcı olmaz. Çünkü enfeksiyon gelişimi veya fibromiyaljide de bu belirtiler görülebilir.

SLE; döküntü, artrit, plörezi, proteinüri, Raynaud fenomeni, nöbet veya sebebi bilinmeyen ateş şeklinde başlayabilir. Çoğu hastada hastalığın seyri sırasında aktif lupus bulgusu olarak ateş gelişir. Cilt tutulumu ve artrit en sık görülen bulgular olmasına rağmen başka sistemlerde de tutulum olabilir [71]. Yüksek şüphe, dikkatli anamnez ve fizik muayene, uygun laboratuvar konfirmasyonu ile doğru tanı konabilir [72]. SLE'de sık görülen klinik bulguların hastalığın seyri boyunca prevalansı Tablo 2.1.3'de, SLE tanı kriterleri içinde yer alan klinik ve laboratuvar bulgularının hastalığın başlangıcında, tanı sırasında ve takipteki görülme yüzdeleri ise Tablo 2.1.4'de Swaak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonuçlarıyla gösterilmektedir [73].

Tablo 2.1.3 SLE'de sık görülen klinik bulguların hastalığın seyri boyunca prevalansı

Organ sistemi	Klinik Manifestasyon	Hasta yüzdesi
Cilt	Alopesi	16
	Kronik ürtiker	6
Vasküler Sistem	Livedo retikularis	17
	Raynaud fenomeni	46
	Dijital cilt vaskülit	13
	Periungal eritem	2
Kardiyopulmoner sistem	Arteriyel hipertansiyon	40
	Kapak tutulumu	10
	Pulmoner hipertansiyon	9
	İnterstisyel pnömoni	13
	Miyokardit	5
Muskuloskeletal Sistem	Deformite bırakan artrit	14
	Miyalji	29
	Kas güçsüzlüğü	24

Tablo 2.1.4 SLE tanı kriterleri içinde yer alan klinik ve laboratuvar bulgularının hastalığın başlangıç, tanı ve takipteki görülme yüzdeleri

Klinik Belirti ve Bulgu	Başlangıçtaki %	Tanıdaki %	Takip süresince kümülatif %
Malar raş	29	47	47
Diskoid raş	11	18	21
Oral ülser	3	6	araştırılmamış
Fotosensitivite	30	45	58
Artrit	76	85	85
Serozit	15	36	67
Renal tutulum	12	26	47
Nörolojik tutulum	6	6	65
Hematolojik bozukluk	32	62	62
LE hücresi	27	78	78
Anti-Sm antikoru pozitifliği	1	3	11
ANA pozitifliği	35	89	89

2.1.3.1. Cilt Tutulumu ve Fotosensitivite

SLE’de cilt ve müköz membran bulguları çok değişkendir ve diğer organlardaki hastalık aktivitesiyle ilişki göstermez [74].

Cilt bulguları akut, subakut veya kronik şekilde olabilir. Akut kutanöz lupus eritematozus, sıklıkla malar bölgelerde ve simetrik olup güneşe maruziyet sonrası eritem ve ödemle karakterizedir [75]. Ani başlangıçlıdır ve skar bırakmaz. Nazolabiyal olukların açık kalması, papül ve püstüler lezyonların olmaması akne rozea’dan ayırımında yardımcıdır. Gövdenin üst kısmında ve güneşe maruz kalan boyun, kol ve bacak ekstansör yüzlerinde yamalı tarzda makülopapüler döküntü daha sıktır [76].

Subakut lupus eritematozus simetrik, yaygın, yüzeysel ve skar bırakmayan lezyonlardır. Boyun, omuzlar, üst gövde, ellerin ekstansör yüzlerinde görülür. Küçük fotosensitif papül ve plaklarla başlar; papüloskuamöz veya annüler polikistik formlar şekline dönüşür. Anti-Ro antikoru varlığı, C2 ve C4 genetik eksikliği ile karakterizedir [75].

Kronik kutanöz lupus eritematozus (Diskoid): Yüzde, kafa derisinde, kulak ve boyunda eritematöz papül veya plaklarla başlar ve skar bırakır. SLE’ye

transmisyon % 1-5 oranındadır ve % 90-95 deride sınırlıdır. Zamanla merkezden çevreye doğru genişleyerek plak şeklini alır. İyileşme döneminde lezyonların periferinde hiperpigmentasyon, merkezinde hipopigmentasyon, atrofi, telenjektazi ve deride skar bırakan alopesi bulunur [75].

Deri biyopsileri incelendiğinde subakut formda süperfisiyal tutulum, diskoid formda ise daha derine infiltrasyon görülür. Subakut formda epidermal Ig G depozitleri vardır, diğer formlarda dermal-epidermal bileşkede klasik lupus bandı bulunur [77]. Bu durum subakutta antikör aracılı, diskoidde ise T hücre aracılı sitotoksik patojenik mekanizmalar olduğuna işaret etmektedir [78].

Fotosensitivite, güneş ışığına anormal reaksiyon olarak tanımlanır. Hastaların 1/3 ile 2/3'ünde görülür. Döküntüye yol açar ve aynı zamanda sistemik hastalık aktivitesini ağırlaştırarak hastanın yaşam kalitesini kötüleştirir. UV-A, UV-B ve floresan ışık hastalık aktivitesini arttırabilir [79]. Fotosensitivite Anti-Ro pozitifliği ile ilişkilidir. Anti-Ro (+) hastaların %70'i ise fotosensitifdir [80]. UV ışık, endojen çözünebilir sitoplazmik antijenlerin (Ss A, Ss B, Sm gibi) plazma membranına translokasyonunu indükleyerek patojenik otoantikör oluşuma yol açabilir.

Alopesi aktif hastalığın tipik bulgularındandır ve diffüz veya yamalı tarzda olabilir. Hastalığın remisyon döneminde saçların yeniden çıktığı görülebilir.

2.1.3.2. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Artralji ve hafif artrit ile birlikte sabah tutukluğu SLE'nin en sık ilk manifestasyonudur. Hastalığın izlemi sırasında % 75'e yakın hastada gerçek artrit görülür. Genelde intermitandır, simetrik olup tüm eklemlerde görülebilse de en sık el küçük eklemleri, el bilekleri ve dizler tutulur. Bazen gezici olabilir ve subjektif ağrı objektif artrit bulgularından daha belirgindir [81]. Tenosinovit, SLE sinovitinin erken belirtisi olabilir ve tendon rüptürüne yol açabilir.

Artrit çoğu hastada ilk bulgudur ancak yanlışlıkla hastalar romatoid artrit olarak değerlendirilmiş olabilir. SLE hastalarında seyrek olarak nodül ve eklem deformitesi gelişir. Romatoid artrit ve SLE'nin bir arada olduğu *Rhupus overlap* bazı hastalarda görülebilir [82, 83]. Yüzde 10'a yaklaşan hastada romatoid artrite benzer el deformiteleri görülür [84]. Non-eroziv deformite bırakan bu durum, romatizmal ateşi takip eden artropatiye benzerliği nedeniyle *Jaccoud* artropatisi olarak adlandırılır. Başlangıçta subluksasyonlara bağlı deformite geri dönüşümlü iken

kontraktür ve kas atrofilerinden sonra kalıcı hale geçer [81]. Ayaklarda, omuzda veya dizlerde de olabilir. Radyolojide erozyon olmaması ve deformitenin başlangıçta geri dönüşümlü olması ile romatoid artritten ayrılır.

Miyalji-Myozit

SLE hastaları kas ağrısı ve güçsüzlükten yakınabilirler. Artrite ikincil veya kortikosteroid ve antimalaryal kullanımıyla ilişkili miyopati görülebilir. İlaveten gerçek kas inflamasyonu da olabilir [72].

Osteonekroz

SLE'nin ileri dönemlerinde özellikle çok küçük bölgelere lokalize, sıklıkla kalçalarda akut eklem ağrısı, osteonekroz gelişiminin belirtisidir. Çoğu geniş seride osteonekroz hastaların % 10'unda hastalığın herhangi bir döneminde görülmektedir [84].

Osteonekrozlu hastalar genelde daha gençtir ve lupus ile osteonekroz tanısı arası yaklaşık 4 yıldır. Osteonekrozlu hastaların % 50-67'sinde ileri dönemlerde başka bölgeleri de etkilenecektir. Tipik olarak hastalıklarının seyri boyunca yüksek doz steroid alanlarda görülür. Henüz patogenezi konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Yeni bir vaka kontrol çalışmasında osteonekrozun, artrit öyküsü, steroid ve sitotoksik tedavi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [84]. Osteonekroz yaşam beklentisini azaltmamakta fakat fiziksel yetersizlik oluşturmaktadır [84].

2.1.3.3. Renal Tutulum

Böbrekler, SLE'de en sık etkilenen organlardır. Böbrek yetmezliği veya nefrotik sendrom gelişene kadar hastalarda renal tutulum belirti vermez. 1997'de yeniden evaluate edilmiş SLE klasifikasyon kriterlerinde 24 saatlik idrarda 0,5 g'ın üstünde proteinüri veya eritrosit, granüler, tübüler veya mikst silendirler olması 'renal hastalık' olarak kabul edilmiştir. Enfeksiyon yokluğunda hematüri (>5 eritrosit/hpf) veya pyüri (>5 beyaz küre/hpf) veya ikisinin birlikte olması ve serum kreatininde yükselme klinik böbrek hastalığının bulgusudur [85]. Işık mikroskopisine ek olarak elektron ve immün floresan mikroskopla yaklaşık tüm lupuslu hastaların böbrek biyopsisinde değişiklikler saptandığı bildirilmiştir [86].

Renal yetmezlik, ortalama % 50 hastada mikroskopik hematüri, proteinüri, hipertansiyon, azotemi, trombositopeni, hipokomplementemi bulguları ile akut nefritik veya nefrotik sendrom veya *rapidly progressive glomerulonephritis* şeklinde

semptomatik hale gelir. Persistan C3 veya CH50 kompleman düşüklüğü bazı hasta gruplarında böbrek hastalığının progresyonuyla ilişkili bulunmuştur [87, 88]. Serolojik anormallikler, klinik renal tutulum bulgularının ortaya çıkışından aylar önce gelişebilir. İdrar sedimenti ve protein ekskresyonu miktarının izlenmesi tedavi monitorizasyonunda önemli takip kriterleridir. Standart böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi) glomerulonefritin ciddiyetini daha düşük oranda belirlemesi nedeniyle duyarlı olmayan indikatörlerdir [89].

Rapidly progressive glomerulonephritis gibi klasik klinik bulguları olan vakalarda lupus nefriti tipini belirlemek için renal biyopsi ihtiyacı olmayabilir. Fakat Lupus nefritine benzer klinik bulguları olanlarda renal biyopsi tanı ve tedaviye açıklık getirebilir. Anlamli proteinüri ve idrar sediment anormallikleri olmadığı durumlarda ise renal biyopsi önerilmez [90].

Dünya Sağlık Örgütü lupus nefritini ışık, immünfloresan, ve elektron mikroskopu bulgularındaki değişikliklere göre sınıflandırmıştır (Tablo 2.1.5). En sık klas IV diffüz proliferatif glomerulonefrit görülürken, klas II ve klas V benzer sıklıklarda bunu takip etmektedir.

Tablo 2.1.5 WHO Lupus Nefriti sınıflandırması

Klas I A	Normal veya minimal hastalık Bütün tekniklerle bulgu yok
Klas I B	IM ile normal, EM ve İF ile depozitler(+)
Klas II	Pür mezengiyal değişiklikler
Klas IIIA	Fokal segmental glomerulonefrit
Klas IIIB	Fokal proliferatif glomerulonefrit
Klas IV	Diffüz proliferatif glomerulonefrit
Klas V	Diffüz membranöz glomerulonefrit
Klas VI	İlerlemiş sklerozan glomerulonefrit

Lupus nefriti hastalarında hipertansiyon, renal hastalığın progresyonu ve mortalite ile ilişkilidir [91]. Nefrit süresinin veya renal fonksiyonlardaki değişiklik oranının detaylı kaydedilmesi, reversibl ve irreversibl değişikliklerin saptanmasında önemli bir parametredir [92]. Birçok çalışmada prognostik faktörler olarak bilinen aktif histolojik bulgularının (sellüler kresentler, fibrinoid nekroz, subendotelial immün depozitler) kronik irreversibl morfolojik belirtilerle (interstisiyel fibrozis, tübüler atrofi ve glomeruler skleroz) kombine olduğu görülmüştür [93].

Austin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genç yaş, erkek cinsiyet ve artmış serum kreatinin düzeyi, böbrek yetmezliğiyle ilişkili bulunmuştur [94]. Bu model renal kronisite indeksini de içererek güçlenmiştir. Nossent ve arkadaşları, kronisite indeksinin >3 olmasını, özellikle genç hastalarda renal sağ kalımın azalmasında en önemli faktör olarak değerlendirmişlerdir (Tablo 2.1.6) [95].

Tablo 2.1.6 Lupus Nefriti İçin Aktivite-Kronisite İndeksi

LEZYON YERİ	AKTİVİTE	KRONİSİTE
Glomeruler Lezyonlar	1-Proliferasyon 2-Nekroz/ Karyoreksis 3-Hiyalin Trombüs 4-Sellüler Kresentler 5-Lökositik Eksüdasyon	1-Sklerotik Glomerul 2-Fibröz Kresentler
Tübülointerstisyel Lezyonlar	1-Mononükleer Hücre İnfiltrasyonu	1-Tübüler Atrofi 2-İnterstisyel Fibrozis

2.1.3.4. Pulmoner Tutulum

SLE'de pulmoner tutulum oldukça sıktır ve plevral efüzyon, plörezi, akut lupus pnömonisi, alveolar hemoraji, pulmoner hipertansiyon veya interstisyel akciğer hastalığı şeklinde görülebilir [90]. Tutulum, göğüs radyolojisi veya solunum fonksiyon testindeki insidental bulgulardan akut-kronik hastalığa kadar geniş bir spektrum içerisindedir. Akut pulmoner hastalık, yaygın lupus aktivitesiyle ilişkili gelişirken; kronik pulmoner tutulum, diğer organlardaki hastalık aktivitesinden bağımsız ilerleyebilir. Havayolunun ciddi inflamasyonu pek görülmez ancak akut havayolu kapanması rapor edilmiştir [96].

Akut Lupus Pnömonisi ve Alveolar Hemoraji: Lupus pnömonisi sık değildir. Alveolo-kapiller üniteye akut hasar sonucu oluşur ve hayati tehdit oluşturur. Altta yatan enfeksiyon bulgusu olmadan ani ateş, hipoksemili dispne, akciğer grafisinde yamalı infiltrasyon ile karakterizedir. Alveolar hemorajik sendrom daha az görülür ve benzer prezentasyondadır. ARDS kliniğine benzer ve muhtemelen vaskülitte ikincildir. Akciğerlere kanamadan dolayı hemoglobinde akut düşme vardır ve mortal seyredebilir [97].

İnterstisyel Akciğer Hastalığı: Akut pnömonitis sonrasında veya sinsi olarak gelişebilir [97, 98]. Radyolojik bulgular semptomlardan daha sık olabilir. Tedavi edilebilir inflamatuvar alveolitis ile kronik fibrozisin ayrımının yapılması, uygun tedavi yaklaşımı için gereklidir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi idiyopatik pulmoner fibrozis evaluasyonunda önemlidir (buzlu cam görünümü: aktif inflamasyon, bal peteği benzeri retiküler patern: irreversible fibrozis). Bu paternlerin açık akciğer biyopsileri ve tedavi yanıtıyla korele olduğu gösterilmiştir [99].

Plevral Efüzyon

Genelde hafif seyirlidir. Eksuda karakterinde ve bilateral olabilir [97].

Pulmoner Hipertansiyon: Lupusun komplikasyonu olarak artmış sıklıkta primer pulmoner hipertansiyon tanısı konmaktadır. Genel lupuslu populasyonda % 25 oranında görülür . Pulmoner hipertansiyon anti-RNP antikor, romatoid faktör ve antifosfolipid antikorları varlığında yüksek oranda görülür. Vaskülopati veya vaskülitin, platelet agregasyonu veya tromboembolinin, parankimal akciğer hastalığı veya vazokonstriksiyona bağlı vasküler oklüzyonun pulmoner hipertansiyon gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir [102].

2.1.3.5. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

SLE’de kardiyovasküler tutulum, son yıllarda artan oranlarda dikkati çekmektedir. Gelişmiş tanısal metotlarla prospektif çalışmalar sonucu kapak hastalıkları, miyokardiyal disfonksiyon ve perikardiyal hastalıklar gibi hastalıkların prevalansı artmıştır [103, 104].

Perikardit SLE’de en sık görülen kardiyak tutulum şeklidir. Otopsi serilerinde sıklık % 60’a ulaşmaktadır. Hastalarda ekokardiyografi ile az miktarda perikardiyal efüzyona sıklıkla rastlanabilmektedir. Akut perikardit bazen lupusun ilk bulgusu olabilir [105].

Lupus ile ilişkili valvuler anormallikler, kapak disfonksiyon varlığında veya yokluğunda kapakçıklarda kalınlaşma ve Libman Sacks endokarditi (non-bakteriyel verrüköz endokardit) şeklinde olabilir. Ekokardiyografi ile % 25’e yakın hastada valvüler anormallikler saptanabilir, ancak ciddi valvuler disfonksiyon sık değildir. Libman Sacks endokarditi olanlarda sıklıkla antifosfolipid antikoru pozitifliği gösterilmiştir. Bunun patolojik önemi net değildir [106]. Libman Sacks endokarditi

infektif endokardite eğilim yaratır. Bu nedenle SLE hastalarında emboli geliştiğinde Libman Sachs endokarditi araştırılmalıdır.

Miyokardite bağlı aritmiler, ileti defektleri, kardiyomegali, taşikardi ve ani ölümler görülebilir. Klinik olarak silik olmasına rağmen Doppler ekokardiyografi ile aktif dönem sol ventrikül disfonksiyonu % 60 hastada saptanabilir. Non-invazif tetkiklerle hastaların 1/3'ünde kardiyomiyopati saptanmasına rağmen sık karşılaşılan klinik bir problem değildir. Hastalarda kalp yetmezliği gelişirse anemi, hipertansiyon ve üreminin kalp yetmezliğine katkısı araştırılmalıdır [104].

SLE morbidite ve mortalitesinde koroner arter hastalığının (KAH) önemli rolü vardır ve bu popülasyondaki ölümlerin 1/3'ünden KAH sorumlu tutulmaktadır [107, 108]. SLE ve koroner arter hastalığı konusuna bölüm 2.2.6'da detaylı olarak değinilmiştir.

2.1.3.6. Nöropsikiyatrik Tutulum

Nöropsikiyatrik semptomlar SLE'de sıktır. Santral, periferik veya otonom sinir sistemi tutulabilir. *ACR Ad Hoc Committee* SLE-Nöropsikiyatrik sendromlar için standart adlandırma geliştirmiştir [109]. SLE'nin majör nöropsikiyatrik bulguları Tablo 2.1.7'de yer almaktadır [90]. Nöropsikiyatrik lupus:

- a) Primer olaylar (direkt olarak immün aracılı MSS hasarından kaynaklanan),
- b) Sekonder olaylar (diğer organ hastalıkları ve tedavi komplikasyonları sonucu görülenler) olarak ikiye ayrılabilir [109, 110].

Tablo 2.1.7. SLE'nin majör nöropsikiyatrik bulguları

Klinik Tanı	Prevalans
Diffüz Serebral Disfonksiyon	
▪ Organik beyin sendromu	% 20
▪ Psikoz	% 10
▪ Majör affektif bozukluk	<% 1
Fokal Serebral Disfonksiyon	
▪ Nöbet (tüm tipleri)	% 15
▪ Serebrovasküler hasar	% 5
▪ Transvers Miyelit	% 1
Simetrik Sensorimotor Nöropati	% 10
Kore	% 3
Diğer (aseptik menenjit, psödötümör serebri, Guillain-Barre sendromu, mononöritis multipleks, atetoz, parkinson benzeri sendr serebellar ataksi)	

Nöropsikiyatrik lupusun patogeneğinde vaskülopati ve nadir olarak vaskülit, lökoaglutinasyon veya tromboza bağı vasküler oklüzyon ve antikor aracılı hücrenel hasar veya disfonksiyonun rol aldığı düşünölmektedir. Multifokal serebral mikroinfarktlarla ilişkili mikrovasküler hasar predominant histolojik bulgudur, vaskülit ise nadirdir [111].

Nöropsikiyatrik lupus tipik olarak aktif SLE'nin klinik ve serolojik olarak yerleşmesi sırasında gelişir. Nadir görölmekle birlikte ilk bulgu olarak karşımıza çıkabileceğinden özellikle gençlerde nöropsikiyatrik semptomların ayırıcı tanısında yer almalıdır [110].

Non-narkotik analjeziklere yanıtız başağrıları lupuslu hastalarda en sık nörolojik bulgudur [112]. Başağrısı migren tipinde olabilir ve diğör nörolojik bulgularla birlikte görölebilir. Nöbetler fokal veya jeneralize olabilir. Serebrovasküler olaylar parezi ve subaraknoid kanama gibi vaskülitte ilişkili veya kore'de olduğu gibi antikardiyolipin antikorlarla ilişkili olabilir. Frank psikoza SLE manifestasyonu olarak uzun süredir tanımlanmaktadır [113]. Bazı hastalarda kortikosteroid kullanımı psikoz oluşumundan sorumlu tutulurken steroidin kesilmesi lupusu alevlendirerek psikozun kötüleşmesine yol açabilir. Bazı çalışmalarda anti-ribozomal P antikorunun lupus psikoza ile ilişkisi bulunmuştur fakat patojenik ilişki tam ortaya konamamıştır. Bu nedenle anti-ribozomal P antikorunu tanı ve tedavide kullanışlı değildir [114]. Organik beyin sendromu sıklıkla değışik derecelerde hafıza bozukluğu, apati, oryantasyon ve entelektüel kayıp ile başlayabilir. Ciddi vakalarda ajitasyon, deliryum, stupor, koma görölebilir. Semptomatik organik beyin sendromu %20'e varan hastada rapor edilmiştir. Formal nöropsikolojik testlerle bu hastaların % 20-70'inde SLE aktivitesinden bağımsız limitli kognitif bozukluk rapor edilmiştir [110, 115]. Demans, devam eden nöropsikiyatrik lupus veya antifosfolipid antikorlara bağı çoklu enfarktlara bağı olabilir [110, 116].

Tanı için klinik değerlendirme ve sepsis, üremi ve ciddi hipertansiyonun ekarte edilmesi gerekir. Bazen diğör organlardaki hastalık aktivitesi tanıda yardımcı olabilir. Non-spesifik BOS bulguları (artmış beyaz küre sayısı, protein artışı ve glukozda azalma) hastaların % 33'ünde saptanır. Ig G, A ve M indekslerinde artış, MSS-lupus aktivitesini yansıtabilir. Antinöronal antikor, nöropsikiyatrik lupuslu hastaların serumlarında % 75 kadar bulunabilir. Bu antikorlar %25'e yakın SLE

hastalarında da bulunabilir [110]. EEG anormallikleri sıktır fakat spesifik değildir [117]. *Evoked* potansiyellerin MSS tutulumu için duyarlı olduğu düşünülmektedir.

Serebral enfarkt ve hemoraji gibi BT belirtileri, spesifik patolojik bulguları gösterebilir. MR konvansiyonel BT'ye göre özellikle diffüz tutulumlarda daha üstündür [117]. Serebral bölgesel kanlanmanın gösterilmesinde SPECT ve PET de kullanılabilir fakat bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır [118]. Beyaz ve gri cevherde görülen bazı sinyal artışı alanları steroid tedavisi ile gerileyebileceğinden beyin MR 24 saat içinde çekilmelidir. SLE'de başağrısı, affektif bozukluk, non-inflamatuvar beyin ödemi değerlendirilmede MR yetersiz kalabilir. Metabolik olayları yansıtmada MR-Spektroskopi fosfor 31 veya hidrojen-1 nöropsikiyatrik lupusta beyin tutulumlarını daha iyi gösterebilir [86, 117, 119]. Altın standart görüntüleme için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Özellikle normal MRG sonucu olan hastalarda serum antiribozomal P antikorları, BOS'ta Ig G indeksi, oligoklonal band, antinöronal antikor ve antifosfolipid antikor ile birlikte değerlendirilmelidir.

2.1.3.7. Gastrointestinal Tutulum

SLE'de gastrointestinal semptomlar hastalığın kendisine, üremiye veya ilaçlara bağlı olarak sıktır. Anoreksi ve bulantı kusma % 50'ye yakın görülür. Rekürren non-infeksiyöz farenjit ve oral ülserler sıktır [120]. Lupuslu hastaların özefagus 1/3 üst kısmında muhtemelen vaskülite ikincil olarak motilite azalmıştır.

Primer peritonit ve arterite bağlı sıklıkla terminal ileum veya çekumda iskemik nekroz gelişebilir [121]. Akut pankreatit lupuslu hastaların % 8'inde görülebilir [122]. Seyrek olarak kronik inflamatuvar barsak hastalıkları ile birlikte olabilir.

%30'a yakın hastada, hastalığa veya ilaçlara bağlı hafif karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu olabilir. Daha ciddi karaciğer hastalığı ise tanımlanmamış otoimmün hepatit, primer biliyer siroz veya enfeksiyon kaynaklıdır. Otoimmün hepatit ve primer biliyer sirozda artralji, Raynaud fenomeni ve ANA sıklıkla pozitiftir [123].

2.1.3.8. İlaça Bağlı Lupus

Daha önce SLE'yi düşündüren bulguları yokken ilaç alımı sırasında lupus benzeri hastalık oluşması ve ilacın kesilmesinden sonra bulguların kaybolması ile

karakterizedir. Prokainamid, metil dopa, hidralazin, klorpromazin, izoniazid klinik tablo ile ilişkisi gösterilmiş ilaçlardır [124]. Klinik bulgular artralji, makülopapüler döküntü, serozit, ateş, anemi ve lökopeni şeklinde görülebilir. ANA, nükleer histon antikolarınca oluşturulur ve homojen paterndedir [125]. Anti histon antikolar, ilaca bağlı lupus için karakteristiktir fakat spesifik değildir. Etken ilacın kesilmesinden 4-6 hafta sonra hastalık kaybolur fakat ANA pozitifliği 6-12 ay devam edebilir.

2.1.3.9. Gebelik ve Lupus

Aktif lupuslularda gebelik özellikle nefrit ve hipertansiyonu olanlarda hastalığın alevlenmesiyle ve fetus için kötü prognozla ilişkilidir [126]. Diğer taraftan hastalığı 4-6 aydır remisyonda olanlarla normal gebelerin gebelik sonucu benzerdir [127]. Bu konuda son kontrollü çalışma sonuçları çelişkilidir. Bir çalışmada gebelerde artmış alevlenme diğerinde azalmış alevlenme oranı bulunmuştur [126, 128]. Maternal Anti-Ro pozitifliği yenidoğanda tam kalp bloğu ile ilişkilidir. Risk yaklaşık olarak %10 dan daha azdır . Anti-fosfolipid antikor pozitifliği olan kadınlarda özellikle ikinci trimesterde düşük insidansı artmıştır [129]. Bu nedenle tekrarlayan mid-trimester düşüklerinde antifosfolipid antikorları bakılmalıdır.

2.1.4. LABORATUVAR BULGULARI

Anemi, lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni SLE'nin sık görülen bulgularındandır. Anemi; kronik hastalık, üremi, GIS'ten ilaçlara bağlı kronik kan kaybı, Coomb's pozitif veya negatif hemolitik anemiye bağlı olabilir. Lökopeni, genelde 2500-4000 /mm³ arasındadır ve otoimmün lökopeni aktif hastalığa eşlik eder. Lökopeni, immün supresif tedavi veya infeksiyonlara da sekonder olabilir. Trombositopeni, izole veya sistemik hastalığın belirtisi olarak bulunabilir. İlaç ve infeksiyonlar trombositopeni nedeni olarak ekarte edilmelidir. Trombositopeni sonucu peteşi ve purpura gelişebilir.

Aktif hastalıkta eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) sıklıkla yükselir. Kompleman düzeyleri özellikle C3 ve C4, immün komplekslerce kullanıma bağlı olarak aktif SLE'de azalmıştır ve özellikle nefritik aktiviteyi yansıtır. Total hemolitik aktivite (CH50) tüm kompleman fonksiyonunu gösterir. C3 ve C4'ün ölçülmesi fonksiyonlarını dikkate almadan dolaşımdaki düzeylerinin verir ve bu amaçla en sık kullanılan testlerdir [72].

SLE’de görülen bazı antikorlar belli hastalıklar için daha spesifiktir (Tablo 2.1.2). Anti dsDNA antikorların önceleri SLE hastalık aktivitesini yansıttığına inanılırken klinik tecrübeler DNA antikorları ve komplemanların klinik hastalık aktivitesinin optimum prediktörleri olmadığını belirtmektedir [130]. Anti-dsDNA 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, Raynaud fenomeni ve serozit görülür. Bu hastaların bazılarında Anti Ro antikoruna saptanmıştır [131].

2.1.5. TANI KRİTERLERİ

SLE tanı kriterleri olarak 1982’de revize edilen ve 1997’de yeniden güncellenen tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.1.8) [40, 132] . Kesin tanı için 4 kriter gerekirken 3 kriterin pozitif olması halinde muhtemel tanıdan söz edilebilir. Gerçekte SLE’nin ilk belirti ve bulgularının ortaya çıkışından dört kriter sağlanana kadar bir zaman periyodu geçmektedir. Bundan dolayı klasifikasyon kriteri SLE tanısının onaylanması için gereklidir. Longitudinal takip çalışmalarında ‘inkomplet lupus’ olarak adlandırılan indifferansiyel bağ dokusu hastalığı hastalarının bazılarının SLE klasifikasyon kriterlerini sağladığı gösterilmiştir [133].

2.1.6. KLİNİK SEYİR ve HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

SLE’de hastalık aktivitesi temel olarak 3 seyirdedir; alevlenme (*remittan relapsing pattern*), kronik aktif hastalık ve uzun sessiz dönem şeklindedir. Yüzde 20’den az hastada uzun sessiz dönem izlenir. En sık görülen hastalık paterni, kronik intermitan gidiştir. Bununla birlikte önemli sayıda hastada genellikle tedaviye bağlı tam ve tedavi kesildikten sonra 10-30 yıl süren remisyonlar görülebilir. Bir yıl ve üzerindeki remisyonlar hastalık süresi 20 yıl olanlarda % 50’e ulaşmaktadır [134]. Çok merkezli Avrupa çalışmasında ise tanıdan 10 yıl sonra bile hastalık aktivitesinin devam ettiği gösterilmiştir [135]. Hopkins kohort çalışmasına göre tanıdan sonra 5-10 yıl içinde yeni organ-sistem tutulumu devam etmektedir [13]. Daha önce ağır hastalık geçirmiş olanlarda da remisyon sağlanabilir. Ancak majör organ hasarı prognostik değerlendirmede önem kazanmaktadır.

Remisyonlar sırasında genellikle immünolojik testlerde düzelme görülmele birlikte sürekli anormal seroloji gösteren hastalar bildirilmiştir. Ancak anti-dsDNA titresinde yükselme ve kompleman komponentlerinde düşmenin hastalık alevlenmelerini tahmin etmede değerli olduğu kabul edilmektedir.

Zamanında ve agresif tedavi morbiditeyi azaltıp organ yetmezliğini önleyebilir. Organ yetmezliği özellikle renal yetmezlik önemli bir mortalite nedenidir. Renal yetmezliğin risk faktörleri ise hipertansiyon, sigara ve tedaviye uyumsuzluktur [136].

SLE'de morbidite zaman içinde direkt olarak hastalığın etkisi veya kortikosteroid tedavisine bağlı olarak gelişir. Prospektif bir çalışmada yüksek doz günlük prednizonla katarakt, avasküler nekroz, inme, diyabet ve hipertansiyonda artış görülmüştür. Kümülatif prednizona bağlı olarak katarakt, osteoporotik kırık ve koroner arter hastalığında artış vardır [137].

SLE'de çoğu çalışmada zaman içinde sağ kalımda artış olduğu görülmüştür [138]. Son yıllarda düzelme göstermekle birlikte SLE'de mortalite halen yüksektir ve normal popülasyona göre 3 kat fazladır. Retrospektif serilerde hastaların > % 90'ının 5 yıldan uzun yaşadığı saptanmış ve sağ kalım 10 yılda % 75-85 olarak tespit edilmiştir [5, 139]. 20 yılda sağ kalım % 65 olarak tahmin edilmektedir.

Hastalığın erken döneminde aktif hastalık ve enfeksiyonlar % 50 ile SLE'deki ölüm nedenlerinin başında gelmektedir [140]. Üçüncü dünya ülkelerinde enfeksiyonlar en sık ölüm nedenidir fakat bu oran değişmektedir [141]. SLE hastaları kapsüllü organizma (pnömokok), salmonella, viral enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, herpes) ve fungal enfeksiyonlara eğilimlidir. Steroid ve diğer immün supresif tedaviler bu hastalarda fırsatçı enfeksiyon riskini artırır [142].

Kardiyovasküler hastalıklar geç SLE ölümlerinin majör nedenidir [143]. İsveç'ten yapılan bir çalışmada ölümlerin % 76'sının nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Hem morbidite hem de mortaliteyi asıl etkileyen hızlanmış aterosklerozdur. Genç SLE'li kadınlarda miyokard enfarktüsü riski genel popülasyona göre 52 kat artmıştır [144].

Tablo 2.1.8- 1997 Gözden Geçirilmiş SLE tanı kriterleri

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

Toronto mortalite çalışmasında genel olarak mortalite belirleyicileri renal hasar, trombositopeni, akciğer tutulumu, tanı anında yaşın 50 ve daha fazla olması, ve tanı anında yüksek SLEDAİ skoru, erkek cinsiyet ve zayıf sosyoekonomik durum olarak bulunmuştur [145].

SLE’de kortikosteroid kullanımı ile birlikte KAH riski artmaktadır. Serum kolesterol düzeyleri sürekli yüksek hastalarda risk daha fazladır. Anti-malaryal ilaçların kullanımı özellikle steroidlere bağılı hiperkolesterolemiyi azaltmakta ve bu nedenle profilaktik önem kazanmaktadır [146].

SLE’de geç komplikasyonlar kısmen otoimmün inflamatuvar hastalığın kendisine veya önceki ve devam etmekte olan tedavilere bağımlı olsa da ayrımı yapılmalıdır. Hızlanmış ateroskleroza bağılı anjina, miyokard enfarktüsü, hipertansiyon ve periferik damar hastalığına ilaveten kognitif disfonksiyon ile kendisini gösteren demans, osteoporoz ve avasküler nekroza bağılı kemik hastalığı, kronik renal yetmezlik, kronik yorgunluk, fibromiyalji benzeri semptomlarla yaşam kalitesindeki azalma, geç dönemdeki diğere sorunlar arasında sayılabilir [137].

Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

SLE oldukça heterojen manifestasyonlarla seyrettiğı için hastaların sistematik olarak, dikkatli şekilde değerlendirilmesi gerekir. Düzenli kontroller sırasında hastaların hastalığa uyumu, koruyucu önlemler ve tedavi ele alınır. Takip sırasında ESH, tam kan sayımı, periferik yayma, idrar tetkiki, kreatinin klirensi, 24 saatlik idrarda protein kaybı, C reaktif protein (CRP), sistem tutulumu ve ilaç toksisitesine göre gerekli diğere testler görülür. ESH aktif hastalık sırasında sıklıkla yükselirken hastalık aktivitesinin monitorizasyonunda faydalı değildir. CRP sıklıkla normal veya artrit ve serozit hastalarında hafif yüksek bulunur. CRP yüksek ise hastalar özellikle enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir [147].

Hastalık aktivitesinin kaydedilmesi için geliştirilmiş *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), *the British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG) index gibi standardize metotlar vardır [148, 149]. 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 (Tablo 2.1.9). SLEDAI’de maksimum skor 105 iken 40’ın üzerinde çok nadir görülür. Proteinuri, döküntü, alopesi, müköz membran lezyonları SLEDAI’de aktifken sadece ilk vizitte veya rekürrenste hesaplanırken bu patolojilerin oluşturduğu hasara dikkat edilmemiştir. SLEDAI-2K’da ise proteinuri, döküntü, alopesi, müköz membran lezyonları persistan aktivite olarak kabul edilmektedir [150, 151].

Tablo 2.1.9 SLEDAI-2K Değerlendirme Formu

Tam vizit sırasında veya önceki 10 gün içerisinde varsa değerlendirmeye alınır.

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

2.1.7. TEDAVİ

Hastaların ilk önce hastalığa ve tedaviye uyumu sağlanmalıdır. Hastalık klinik spektrumunun çok geniş olması nedeniyle SLE'li hastalarda tedavi her hasta için özel olmalıdır. Aynı hasta için farklı dönemlerde hastalık aktivitesine veya o sırada tutulan sistem veya sistemlere göre 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 ve alevlenme belirtisi semptomlar olması durumunda hemen başvurması önerilerek hasta izlenir.

A)Kortikosteroidler

SLE tedavisinin tam anlamıyla köşe taşlarıdır. Hızlı etki süresi lupus aktivitesindeki inflamatuvar bulguları azaltır. Oral tedavide günlük düşük doz, orta doz (0.5 mg/kg) veya yüksek doz (1 mg/kg) hastalığın bulgularına göre önerilir. Ancak gün aşırı steroid kullanımı lineer kemik büyümesini inhibe etmemesi, obezite, 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 prednisolon (500-1000 mg) 3 gün ard arda uygulanır.

Kortikosteroid tedavi verilmeden önce hastaların bazal olarak kan basıncı ölçülmeli, kemik dansitometrisi, kan şekeri, potasyum düzeyi, lipid profili görülmelidir. Ayrıca tedavi süresince hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipokalemi, osteoporoz, avasküler nekroz, katarakt, kilo alımı, infeksiyon ve sıvı retansiyonu açısından dikkatli olunmalı ve yıllık kemik dansitometrisi çekilmelidir [152]. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra kademeli olarak steroid dozu azaltılır. Süratli doz azaltılması veya ilacın kesilmesi relaplara neden olabilir [153].

Artrit, artralji, deri bulguları, hafif ateş, hafif serozit bulguları ile seyreden hastalarda antimalaryal tedavi ve gerekirse düşük veya orta dozlarda glukokortikosteroid tedavi kombinasyonu uygulanır. Ateş ve serozit bulgularının kontrolünün güç olduğu hastalarda majör organ tutulumunda uygulanan tedaviler

uygulanabilir. Hematolojik tutulumda ise tutulumun ciddiyetine göre yüksek doz steroid, yüksek doz steroid+ immünsüpresif ± IVIG gündeme gelmelidir.

Aktif lupus nefriti, serebriti, periferik nöropati, gastrointestinal vaskülit, miyokardit, lupus pnömonitisi ve hayatı tehdit edici durum veya majör organ tutulumlarında aktif hastalık tedavisi süratli ve agresif olmalıdır. Genellikle yüksek doz kortikosteroid ve immünsüpresif ajanların etkin dozlarda kombinasyonunu gerektirir [154]. Bu hastalarda tedaviye antimalaryal ilaçların eklenmesi, tedavinin etkinliğinin artırılması ve anti-agregan ve hipokolesterolemik etkileri yanında doz indirimlerini kolaylaştırır ve muhtemelen atak riskini azaltır. Lupus nefriti ve diğer majör organ tutulumuna yönelik bölümümüzde uygulanan tedavi protokolü ve NIH tarafından önerilen tedavi protokolü Tablo 2.1.10'da özetlenmiştir [155].

Tablo 2.1.10. Lupus Nefriti Tedavi Protokolleri

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

B)Antimalaryal İlaçlar

Hidroksiklorokin , 4-aminokinolon türevi, en sık kullanılan antimalaryal ilaç olup 400 mg/gün dozunda başlanır. 4-6 hafta içinde klinik yanıt beklenir. Bazı hastalarda 200 mg ile idame edilir. Yanıt yoksa kinakrin'e -9-aminoakridin bileşiği- 100 mg/gün dozunda geçilir. Kontrollü olmayan bir çalışmada kombine kullanımının mukokutanöz lezyonların yanı sıra majör organ tutulumu remisyonlarını da azalttığı gösterilmiştir [153].

Antimalaryallerin önemli immünomodülatör özellikleri vardır. Makrofaj ve dendritik hücrelerde proteozomda pH'yı arttırarak antijen prosesini ve sunumunu

azalır. Tedaviyi sınırlayan en önemli toksisite oküler birikimdir. Erken hasar geri dönüşümlü iken geç dönemde geri dönüşümsüz olabilir, bu nedenle 6 ayda bir fundoskopik ve görme alanı muayenesi önerilir. Antimalaryaller gebelikte genel olarak kontrendikedir. Tedaviden fayda gören hastada gebelik düşünüyorsa ilacın kesilmesi zor bir karardır. Çoğu romatolog gebelik süresince tedaviye devam edilmesini gerektiğini, annedeki alevlenmenin fetusa getireceği zararın antimalaryal ilacın fetusa verdiği toksisiteden daha fazla olacağını düşünmektedir [156].

Antimalaryal ilaçların diğer faydalı etkileri lipoprotein profillerine olumlu etkisi ve tromboembolik olaylara karşı profilaktik etkisidir. Klorokin 2,3 oksidoskualen-lanesterol siklaz üzerine etki ederek kolesterol sentezini inhibe eder, fibroblastlarda LDL reseptör aktivitesini stimule eder ve HMG-CoA redüktaz aktivitesini artırır [146, 157]. Tromboembolik olaylara karşı etkisinin ise platelet agregasyon inhibisyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [158].

C) Non-Steroid Anti-inflamatuvar İlaçlar

NSAI ilaçlar düşük doz steroid tedavisi başlamadan önce veya antimalaryallerle birlikte kullanılır. Kortikosteroidlerle birlikte steroid dozunu minimize etmek ve alterne doz steroid tedavisi sırasında lupus aktivitesini suprese etmek için ve muskuloskeletal manifestasyonlar, hafif serozit ve ateş gibi sistemik semptomlar için kullanılır [153].

Yeni COX-2 spesifik ilaçlarla gastrointestinal toksisitenin azalmasına rağmen diğer potansiyel yan etkiler sınırlanmamıştır. İlavenen platelet fonksiyonunu etkilemediği için antifosfolipid antikorlularda tromboza eğilim oluşturabilir [151].

D) İmmünsupresif /Sitotoksik ilaçlar

İmmünsupresif/sitotoksik tedavi alan hastalar hematolojik toksisite, karaciğer ve böbrek yetmezliği ve infeksiyon olasılığı açısından yakın takip edilmelidir [152].

Siklofosfamid

Pulse siklofosfamid + pulse kortikosteroid ile uzun dönem takiplerde yalnız başına metilprednizolondan daha etkili olduğu gösterilmiştir [159]. Majör organ tutulumlarında ve hayatı tehdit edici durumlarda etkili olarak kullanılmaktadır. Bölümümüzce pulse steroid tedavisiyle birlikte immünsupresif ajan olarak ilk tercih

edilen ilaçtır. İntravenöz infüzyonda siklofosfamidle birlikte mesna da verilmelidir. Lupus nefritinde pulse tedavi intervallerin yavaş açılmasında fayda vardır. Siklofosfamid tedavisi süresince miyelosupresyon, miyeloproliferatif hastalıklar, malignansi, immunosupresyon ve hemoraji sistit açısından dikkatli olunmalıdır. Siklofosfamid tedavisi nedeniyle ovaryen yetmezlik özellikle 40 yaş üzerinde ve kümülatif yüksek dozlarda daha sıktır [152].

Azatiopurin

Aktif hastalık manifestasyonunda akut tedavide spesifik olarak kullanılmayıp steroid bağımlılarda doz azaltıcı veya tekrarlayan egzaserbasyonlarda kullanılır. 1,5-2,5 mg/kg/gün idame dozlarında nefrit ve MSS tutulumu gibi ciddi durumlar daha az görülmüştür [160]. Kemik iliği toksisitesi ve hepatotoksisite görülebilir.

Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetilin (MMF), siklofosfamide göre daha spesifik sitotoksisitesi ve daha iyi yan etki profili vardır. MMF mikofenolik asite hidrolize olur ve lenfosit fonksiyonunda gerekli pürin sentezinin hız belirleyici enzimi inosin monofosfat dehidrogenazı inhibe eder. Yeni çıkan bir çalışmada proliferatif lupus nefriti hastalarında kısa dönem intravenöz siklofosfamid tedavisini takiben mikofenolat mofetil veya azatiopurin ile idame tedavisinin uzun dönem siklofosfamid tedavisinden daha etkili ve güvenli olabileceği gösterilmiştir [161].

Siklosporin A

Selektif T hücre fonksiyonunu spesifik sitokinlerin (IL-2, IFN-gama) transkripsiyonunu bloke ederek inhibe eder [162]. Siklosporin A'nın kendisinin de nefrotoksisite özelliği vardır. Bu nedenle tedavide ilk aşama tercih edilmezler.

Metotroksat

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

Yeni terapötik yaklaşımlar

Hematopoitik kök hücresi 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 ve tedaviye bağıli komplikasyonların yüksek olması nedeniyle

konvansiyonel tedaviye yanıtız hastalarda düşünölmelidir. Randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir [163].

Plazmaferez SLE+TTP'li olgulardaki önemli bir tedavi metodudur. Ayrıca anti-CD40 ligand, ritüksimab, C1q immunoadsorpsiyon, AS101, bindarit, cladarabin ve gen tedavisi geliştirilmekte olan tedavi yaklaşımlarıdır [164] .

2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI

2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Koroner Arter Hastalığı (KAH), ileri yaşta gelişmiş batı ölkelerinde en sık ölüm nedenidir. KAH'ın en sık nedeni ise koroner arterlerin ateroskleroza bağılı olarak daralması veya tıkanmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yakın gelecekte tüm dünyada mortalitenin birinci nedenini ateroskleroz olacağını bildirmiştir [165]. Ülkemizde erişkinlerden elde edilen verilere göre KAH prevalansı %3.8'dir [166]. ABD'de de buna yakın prevalans değeri vardır.

Türk Kardiyoloji Derneğı'nin öncülüğünde yapılan geniş kapsamlı TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı) çalışmasının bulgularına göre erişkinlerde KAH, 50-59 yaş grubundaki kadın ve erkeklerde %8 olarak aynı oranda görölmektedir. Altmış yaş üstünde her iki cins için oran %12 dolaylarındadır. Toplam mortalite prevalansları 45-74 yaş arası sırasıyla binde 20.3 ve 12.9 oranında olup kadınlarımızda Avrupa'da en yüksek düzeydedir. Aynı yaş kesiminde KAH nedeniyle ölüm prevalansları ise sırasıyla binde 8.0 ve 4.7 oranında olup Avrupa'da yine en yüksek düzeydedir [167].

2.2.2. ATEROSKLEROZ

2.2.2.1. Etiyopatogenez

Aterosklerotik kardiyovasköler hastalık, diffüz bir olaydır. Koroner arterleri, karotis, vertebral, serebral ve periferik arterleri tutabilir. Bir arter yatağını ilgilendiren risk faktörleri diğeri arter sistemlerini de etkileyebilir [168].

Aterosklerozda arterin intima tabakasında genellikle lipidden zengin ekzantrik yerleşimli plaklar vardır. Bu lezyonlar, damar lümenini değışik derecelerde daraltabilir. Plak ruptürü oluşursa tromboz gelişerek arteri tıkar, distal

bölgede iskemi ve nekroza yol açar. Bu olayın klinik sekelleri, miyokard enfarktüsü, serebral enfarktüs ve ekstremitte iskemisi veya gangrenidir [169].

Aterosklerozda ilk gelişen endotelde zedelenmedir. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetteki glikozilasyon son ürünleri, sigaradaki kimyasal iritanlar, vazoaaktif aminler, immün kompleksler, infeksiyonlar arter endotelinde zedelenme yapabilir. Zedelenme sonucu lipid ve monositler o bölgeye birikir. İçeri giren monositler makrofaja dönüşür, LDL okside olur. Oksidize LDL (ox-LDL) makrofajlara girerek makrofajları köpük (*foam*) hücrelerine dönüştürür. Böylece aterom plağı meydana gelir. LDL'nin girişinin azalması veya çıkışının artması plak gelişimini engelleyebilir. Lipid içeriği az ve fibröz dokusu fazla sert plakların kabukları kalın olduğundan ruptüre olma riski düşüktür [169]. İçinde lipid yükü fazla olan tip IV ve tip Va plakların kabukları ise incedir. Bu plaklar, lümeni kritik derecede daraltmazlar. Buna rağmen ruptüre olup trombüs geliştirirler ve klinikte akut koroner sendroma yol açarlar [170].

2.2.2.2. İnflamasyonun Aterosklerozdaki Rolü

İnflamasyon, ani kardiyak ölümlerin yaklaşık % 80'inde altta yatan neden olan aterotrombozun tüm evrelerinde rol alır [171]. Erken dönemde oksidize LDL'ye, vasküler hasara veya infeksiyona yanıt olarak dolaşımdaki veya o bölgedeki lökositler monositlere bağlanır. Daha sonra monositler köpük hücreye dönüşür, ardından yağlı çizgilenme başlar [172]. Plak ruptürünün ara bölgesindeki tüm hücrelerin yaklaşık yarısı makrofajlardır [173]. Aktive T hücre ve mast hücresi gibi diğer inflamatuvar hücreler endotele bağlanırlar. Tüm bu inflamatuvar hücreler, sonunda fibröz başlıkla korunmuş lipid havuzundan oluşan ateromatöz lezyon oluşturur. Monosit-makrofajlar metalloproteinaz salgılar ve bu proteolitik enzimler fibröz başlığı yıkar ve ruptüre yatkın hale gelir. Doku faktörü ve aterosklerotik debris ise arteryel kanın altında trombozu indükler. Düz kas hücreleri ilave monositleri çağırın faktörleri sentezler [174]. Bu lokal stimülasyon inflamatuvar yanıtı ve lokal prokoagulan etkiyi arttırabilir [174, 175].

Makrofaj, T lenfosit ve düz kas hücrelerinin aktivasyonu, adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi ilave mediatörlerin salınımına yol açar [176]. IL-6, asıl prokoagulan sitokin olup fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 ve CRP düzeyini arttırarak inflamatuvar ve prokoagulan

yanıtı arttırır [175, 177, 178]. IL 1, TNF ve CRP gibi inflamatuvar sitokinler sellüler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler ve lökositlerin vasküler endotele yapışmasına aracılık eder [178]. CRP ayrıca monositlerin doku faktörü ekspresyonunu indükler ve bu glikoprotein koagulasyonda önemli rol oynar. Endotel aracılı nitrik oksit (NO), vasküler tonusu idame eden vazoaaktif peptid olup hasarlı bölgelerde azalmıştır. Tüm bilinen kardiyovasküler hastalıkların seyrinde azalmış NO üretimi vardır [179]. NO plateletlerin yapışmasını ve aggregasyonunu inhibe eder, vazokonstriksiyonu suprese eder, vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu ve lökositlerin yapışmasını azaltır. Bu nedenle NO fonksiyonunda azalma, proinflamatuvar ve protrombotik bir durum yansıtır [172].

Yeni yayınlanan bir çalışmada ise deneysel ve insan aterosklerotik lezyonlarda potent bir immün ko-stimulan bir molekül olan CD40 ve CD40L'inin aşırı eksprese olduğu gösterilmiştir [180].

2.2.3. KORONER ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörü kavramı, en az bir risk faktörü olan kişide aterosklerotik bir olay gelişme şansının daha fazla veya daha erken yaşta olması demektir. Ateroskleroza neden olan klinik olaylar için hipertansiyon, total ve LDL kolesterol yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, sigara, ileri yaş ve diabetes mellitus (DM) bağımsız majör risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [181]. Risk faktörleri Tablo 2.2.1'da gösterilmiştir. Erkek ve kadınların 10 yıl içerisindeki KAH ilişkili olay riski Framingham Kalp Çalışması Risk Skoru çizelgesi ile hesaplanabilmektedir [182, 183]. Bununla birlikte prensipte ateroskleroz için sadece tek gerekli ve bağımsız etyolojik ajan yüksek serum LDL'sidir (veya serum total kolesterol). İnsan ve hayvan çalışmalarında damar duvarında aterosklerozun başlaması ve ilerlemesi için serum kolesterol düzeyinin >150 mg/dL olması gerektiği kuvvetle vurgulanmıştır [181, 184]. Total kolesterol seviyesi <150 mg/dL olan toplumlarda başka bir majör risk faktörü olsa bile aterosklerotik olaylar seyrekir [185]. Düşük HDL, sigara, diyabet ve hipertansiyon gibi risk faktörleri ateroskleroza yüksek LDL düzeylerinde uyarır [186].

Sigara patogenetik olarak kolesterole bağlı bir risk faktörüdür ve diğer risk faktörleriyle sinerjistik etki ederek KAH riskini arttırır [187].

Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner aterosklerozda oldukça fazla etkileşir. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı artar. Sistolik tansiyon artarken diyastolik tansiyon azalır ve böylece nabız basıncı artar [188]. Framingham çalışmasının son verilerine göre KAH riskini saptamada nabız basıncı, sistolik ve diastolik basınçtan daha üstündür. Yaşla birlikte arterlerin katılaşması bu nedenle yaşlılarda KAH riskinde önemli bir paya sahip olabilir [188].

Diyabet ise kolesterole bağımlı bir risk faktörü olmakla birlikte Amerikan Kalp Cemiyetinin açıklamasına göre 'bir kardiyovasküler hastalıktır' [189].

Fiziksel inaktivite KAH için bağımsız risk faktörüdür ve KAH riskini ortalama iki kat artırır [190]. Haftalık olarak yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı negatif bir ilişki mevcuttur [190].

Obezite, KAH için majör bir risk faktörüdür ve insulin direnci, hiperinsulinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL, protrombotik faktörler ve sol ventrikül hipertrofiyle birlikte [191, 192]. Abdominal obezite, obezitenin neden olduğu riskleri artırır ve bel çevresi abdominal yağ miktarı ile pozitif korelasyon gösterir. Boy-kilo indeksi 25-35 arasında olan yetişkinlerde, artmış göreceli risk kadınlarda >88 cm, erkeklerde >102 cm bel çevresi ile belirtilir [192].

Ailesinde <55 yaş erkek veya <65 kadın bir yakınında KAH bulunması pozitif aile öyküsüne işaret eder. Erken yaşta KAH geçiren aile bireyi sayısı arttıkça veya KAH yaşı azaldıkça KAH riskini tahmin edici değeri artar [193].

Hipertrigliseridemi diğer risk faktörleriyle koreledir fakat bağımsız prediktivite gücünü değerlendirmek zordur [194]. İnsulin rezistansı da aynı şekilde diğer risk faktörleri ile koreledir. Bu sendromun bileşenlerinden biri artmış TG ve küçük partiküllü LDL ile azalmış HDL ile karakterize aterojenik lipoprotein fenotipidir [195].

65 yaşın altındaki hastaların çoğunda bunlardan biri veya daha fazlası bulunur. Pozitif risk faktörleri sayısı arttıkça aterosklerotik olay gelişimi daha da hızlanır. Son yıllarda klasik risk faktörleri dışında yeni risk faktörleri de tanımlanmıştır [181, 190, 191].

Tablo 2.2.1 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Majör Bağımsız Risk Faktörleri	Predispozan Risk Faktörleri	Koşullara Bağlı Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">▪ Sigara▪ Hipertansiyon▪ Total ve/veya LDL kolesterol yüksekliği▪ HDL düşüklüğü▪ Diyabetes Mellitus▪ İleri yaş▪ Obezite▪ Fiziksel inaktivite	<ul style="list-style-type: none">▪ Abdominal obezite▪ Prematür KAH aile öyküsü▪ Etnik karakterler▪ Psikososyal Faktörler	<ul style="list-style-type: none">▪ Serum trigliserid artışı▪ Küçük LDL partikülleri▪ Hiperhomosisteinemi▪ Artmış Lipoprotein (a)▪ Protrombotik faktörler Ör. Fibrinojen▪ İnflamatuvar belirteçler Ör. CRP

2.2.4. KORONER ARTER HASTALIĞI YENİ RİSK FAKTÖRLERİ

Miyokard enfarktüslerinin yarısı plazma lipid seviyeleri normal kişilerde görülmektedir [196]. Kardiyovasküler olay açısından yüksek riskli kişileri saptamak için tarama amacıyla homosistein ve fibrinojen düzeyi, fibrinolitik kapasite, apoprotein A-I, apoprotein B-100, lipoprotein (a) düzeyi gibi birçok belirteç çalışılmıştır. Ancak standardize olmayan çalışma koşulları, prospektif data olmayışı, standart lipid taramalarına ilaveten risk tahmininde anlamlı gelişme olmaması nedeniyle sonuçlar kısıtlıdır [197].

Apoprotein B (Apo-B), LDL, IDL, VLDL ve şilomikronlarda olan bir proteindir. İzole Apo-B'nin tamamı aterojenik lipoproteinlerde bulunur ve bu nedenle kardiyovasküler riski iyi yansıtan bir belirteçtir [185]. Deneysel çalışmalar HDL ve majör protein içeriği olan **apoprotein A-I** (apo A-I)'in ateroskleroza karşı koruyucu etkileri olduğunu göstermiştir [198].

2.2.4.1. Homosistein

Homosistein, metionin metabolizmasının sülfür içeren aminoasit yapıdaki ara ürünüdür. KAH, inme ve periferik arter hastalığı olan hastalarda vaka kontrol çalışmalarında serum homosistein düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuştur [199, 200]. Gözlemsel çalışmalarda hafif artmış homosistein düzeyi ile KAH ve inme arasında pozitif korelasyon gösterilmişken bazı çalışmalarda homosistein düzeyi ile miyokard enfarktüsü arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır [201, 202]. Homosistein endotel toksisitesi oluşturarak protrombotik faktörleri aktive etmektedir. Aynı

zamanda hidrojen peroksit oluşturur, oksidatif stres ve okside-LDL kolesterol benzeri aterojenik maddeleri artırır [203].

Serum homosistein düzeyi genetik, artan yaş, erkek cinsiyet, malignansi, folat antagonistleri kullanımı, hipotiroidizm ve renal yetmezlikten etkilenir.

2.2.4.2. Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) [Lp (a)], apolipoprotein (a)'nın LDL kolesterole disülfid bağı ile bağlanması ile oluşur. Birçok vaka kontrol çalışması ve retrospektif çalışmada Lp (a)'nın koroner kalp hastalığı riskini arttırdığı gösterilmiş olmasına rağmen prospektif çalışmalarda bu ilişki tam olarak kanıtlanamamıştır [204-206].

Yüksek Lp (a) düzeyinin koroner kalp hastalığı riskini artırma mekanizması tam olarak belirlenememesine rağmen hem trombojenik hem de antifibrinolitik etkileri olduğuna dair veriler mevcuttur. Framingham çalışmasında Lp (a) düzeyi yüksekliğinin yüksek LDL veya düşük HDL ile benzer oranlarda koroner kalp hastalığı riskinde yükselmeye neden olduğu gösterilirken bu yükselmenin sigara kullanımı veya diyabetlilerdeki risk artımından az olduğu izlenmiştir [207]. Lp (a)'nın normal düzeyinin ölçüm teknikleri de gelişme aşamasındadır. En önemli sorun Lp (a)'nın normal düzeyinin belirlenmesidir. Irklar ve sağlıklı kişiler arasında farklar vardır. Klasik risk faktörleri olmayan koroner arter hastalarında, erken yaşta KAH aile öyküsü olanlarda ve statin tedavisi altında LDL kolesterol düzeyi düşmeyen hastalarda Lp (a) düzeyi bakılması faydalı olabilir.

2.2.4.3. Fibrinojen

Fibrinojen bir akut faz reaktanıdır. Aterosklerozun düşük dereceli kronik bir inflamasyon olması nedeniyle aterosklerozda fibrinojen düzeyinde artış beklenir. Artmış fibrinojen düzeyi, hasar görmüş damar duvarında fibrin depolanmasını arttırarak koagülasyon sistemini aktive etmesinin yanında ateroskleroz gelişimini hızlandırıyor olabilir [208].

İlk kez 1980 yılında artmış fibrinojen düzeyi ile artmış kardiyovasküler ölüm arasında ilişki gösterilmiştir [209]. Framingham kalp çalışmasında 12 yıllık takip sonucunda da fibrinojen ile iskemik kalp hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir [210].

Diğer risk faktörlerinin aksine serum fibrinojen düzeyi kadınlarda daha yüksektir [211]. Yaş, boy-kilo indeksi, ve oral kontraseptif kullanımı ile arttığı

bilinmektedir [212]. Fibrinojen düzeyi, hipertansiyon, diyabet, total kolesterol düzeyi ve sigara ile pozitif, HDL düzeyi ile negatif korelasyon gösterir [213] .

2.2.4.4. Yüksek Sensitiviteli C-Reaktif protein (hs-CRP)

Aterosklerozun inflamatuvar bir proses olduğu anlaşıldıktan sonra fibrinojen dışında birçok plazma inflamasyon belirteci, koroner olay riskinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır [168]. Bunların arasında karaciğerden sentezlenen CRP ve serum amiloid A (SAA) gibi sistemik inflamasyon markırları, solubl intersellüler adezyon molekülü tip 1 (sICAM-1) ve IL 6 gibi sitokinler bulunmaktadır [214-216].

Akut faz yanıtı, kronik hastalığın bir belirteci olmasına rağmen akut faz yanıtının direkt patolojik önemi de vardır. Örneğin akut faz yanıtı boyunca oluşan lipoprotein değişiklikleri proaterojenik olabilir [217, 218]. Klasik bir akut faz belirleyicisi olan CRP, komplemanın bağlanması ve aktivasyonu, arter duvarına monosit migrasyonu, doku faktörüyle birlikte birçok hücre adezyon meleküllerinin ekspresyonunun indüklenmesi ve monosit kemotaktik protein-1 üretiminin artması gibi çeşitli şekillerde vasküler hastalık progresyonunda etkili olmaktadır [219]. İskemiyle ilgili akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP düzeylerinde artış saptanır. Yüksek sensitif ölçüm yöntemlerinin kullanıma girmesi ile normal aralıktaki CRP düzeylerinin dahi akut koroner sendromlarda prediktif değere sahip olduğu anlaşılmıştır [220]. Ayrıca rüptüre koroner arter plaklar varlığındaki yüksek hs-CRP düzeyi, aterosklerotik plak instabilitesinde patofizyolojik rol oynayabilir [221]. Son çalışmalarda CRP ile gelecekteki kardiyovasküler olaylar arasında güçlü bağımsız bir ilişki dökümanite edilmiştir [221, 222]. Postmenopozal kadınlarda da hs-CRP düzeyleri sigara içmeyenlerde, hipertansiyon, diyabet veya koroner arter hastalığı aile öyküsü olmayanlarda kardiyovasküler riski belirlemektedir. Geleneksel risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra dahi hs-CRP artışı olanların belirgin olarak artmış miyokard enfarktüsü, inme ve koroner revaskularizasyon riski taşıdığı ortaya konulmuştur [222].

2.2.4.5. Serum Amiloid A (SAA)

Serum Amiloid A (SAA), 11685 dalton ağırlığında düşük moleküler ağırlıklı bir akut faz proteini olup primer olarak karaciğerden IL-1, IL-6 ve TNF'e yanıt olarak sentezlenir. Akut faz inflamatuvar yanıtının majör bir komponentini oluşturan

proteinlerden biridir [223]. CRP'ye benzer şekilde enfeksiyon, inflamasyon, hasar veya strese yanıt olarak sentezlenir [224]. Bu nedenle SAA, akut inflamatuvar durumun duyarlı bir belirteçidir. Akut faz yanıtı boyunca SAA, plazma HDL kolesterol partikülleri üzerinde predominant apolipoprotein olarak sentezlenir. SAA'nın apo A-I ile yer değiştirdiği ve hücreye HDL aracılı kolesterol girişini etkilediği düşünülmektedir [225, 226]. Bu gözlem koroner arter hastalarında artmış konsantrasyonda olmalarını açıklayabilir [222]. SAA CRP'ye göre daha geniş dinamik ranjı ve daha hızlı yanıt oluşturması nedeniyle hastalık aktivitesini daha iyi yansıtabilir ve CRP'den daha farklı akut faz yanıtını temsil edebilebilir [223, 227, 228]. Serum Amiloid A'nın klinik kullanımında SAA düzeyinin > 10 ng/L olması anormal olarak kabul edilmiştir [229].

NHLBI tarafından desteklenen WISE çalışmasında hs-CRP'ye benzer şekilde SAA ile gelecekteki kardiyovasküler olaylar arasında güçlü, bağımsız bir ilişki gösterilmiştir. SAA ile anjiyografik KAH arasında kısmen ilişki saptanmasına rağmen hs-CRP ile bu ilişki gösterilememiştir [230].

2.2.4.6. Endotel Disfonksiyonu

Son iki dekatta yapılan çalışmalarda sağlıklı endotelin vasküler yüzeyde trombosit ve lökosit adezyonunu inhibe ettiği, profibrinojenik ve protrombotik dengeyi koruduğu gösterilmiştir [231]. Ateroskleroz patobiyolojisindeki son gelişmeler, endotel fonksiyonundaki değişimlerin ateroskleroz gelişimiyle progresyonunda ve aterosklerozun klinik komplikasyonlarında önemli rol oynayabileceğini ileri sürmektedir. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara gibi ateroskleroza predispozan durumlar, endotelin proinflamatuvar ve protrombotik fenotipe dönüşmesine yol açan endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. Endotel fonksiyonu, daha çok endotelin diğer fonksiyonlarındaki değişiklikleri de yansıtan bozulmuş '*endothelium dependent vasomotion*' olarak tanımlanmaktadır. Burada endotel bağımlı damar hareketinde kritik rol, endotelden sentezlenen nitrik oksite (NO) aittir [232]. Farmakolojik olarak NO üretiminin inhibe edilmesi monositlerin endotele adezivitesini belirgin şekilde arttırmaktadır. Bu etki diyetdeki L-arjinin (eNOS'un substratı) tarafından artırılmaktadır [233, 234].

KAH'ı olan hastalarda önkoldaki endotel bağımlı vasküler hareket, inflamasyonun sistemik belirteci olan hs-CRP düzeyiyle ilişkilidir [235]. Endotel

hücrelerinin CRP ile maruziyeti, endotelial NO üretimini azaltır ve eNOS (endotelial NO sentaz) ekspresyonunu azaltır [178].

Endotel disfonksiyonunun kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir prediktör olduğu son çalışmalarda saptanmıştır. Buradan yola çıkarak endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi sonucu konvansiyonel risk faktörleri, genetik predispozisyon ve daha tanımlanmamış endotel aktivasyonuna neden olan faktörler de değerlendiriliyor olabilir [232].

Endotelial fonksiyon invaziv veya non-invaziv yöntemlerle ölçülebilir. İnvaziv yöntemlerde en sık asetilkolin kullanılır. Sağlıklı endoteli olan damarlarda asetil kolinle, endotele bağlı vazodilatasyon hakim olmaktadır. Endotel disfonksiyonunda ise düz kas hücrelerine bağlı endotelde vazokonstriksiyon görülmektedir. Yapılan bir çalışmada hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, sigara ve aile öyküsünden oluşan risk faktörleri skorunun asetil kolin testi ile oluşan vasodilatasyonla ters orantı gösterdiği bulunmuştur [236]. Non-invaziv yöntem ise reaktif hiperemide brakial arter çapının ultrasonografik olarak ölçülmesi yöntemidir. Reaktif hiperemi kan akımını, *shear stress*'i artırarak, NO salınımı ve vazomotor fonksiyonun ölçüm biriminden biri olan akıma bağlı dilatasyonu (*Flow mediated dilatation: FMD*) arttıracaktır. Endotel disfonksiyonunda ise bu değer azalacaktır. Non-invazif metotlar son zamanlarda endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır.

Sistemik ateroskleroz, önkoldaki endotel disfonksiyonu ve koroner endotel disfonksiyonu birbirleriyle sıkı bir şekilde ilişkilidir [237-239]. Suwaidi ve arkadaşlarının orta dereceli KAH'ı olan hastalarda endotel disfonksiyonu saptanan ve saptanmayan iki grupta yaptığı çalışmada hastalar 28 ay izlenmiş ve endotel disfonksiyonu olan grupta klinik seyrin anlamlı derecede kötü olduğu saptanmıştır [240].

2.2.5. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS VE KORONER ARTER HASTALIĞI

SLE'de bimodal mortalite paterninin tanımlanmasından sonra, koroner arter hastalığı SLE hastalarında geç dönemde majör morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir [143]. Birçok SLE kohort çalışmasında klinik KAH prevalansı % 6-10 arasında değişmektedir [144, 241, 242]. Genel popülasyondaki kadınlarla karşılaştırıldığında SLE'li kadınlarda KAH gelişme riski 5-8 kat artmıştır, bu risk özellikle 55 yaşın altındaki kadınlarda belirgindir [144, 243]. Popülasyon kaynaklı çalışmalarda lupusta koroner arter hastalığından tahmin edilen mortalite oranı normal popülasyona göre 9 kat daha fazladır [244].

Gerçek koroner vaskülit çok seyrekdir. Birçok çalışmada akselere aterosklerozun SLE'deki KAH'ın asıl nedeni olduğu belirtilmektedir. Akselere aterosklerozun patogenezi net olarak bilinmemesine rağmen multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. En çok kabul gören teori 'immün kompleks birikiminin ilk intimal hasarı oluşturduğu ve ardından geleneksel risk faktörleri olan hastalarda aterosklerozun akselere gelişimi' şeklindedir [245].

Akselere ateroskleroz patogeneziyle ilgili bir çalışmada lupus benzeri hastalığı olan farelerde antijen-antikor komplekslerinin vasküler lezyonlar oluşturduğu ve lupus hastalarında da benzer şekilde kan damar duvarlarında immün komplekslerin biriktiği gösterilmiştir [246]. Diğer bir çalışmada anti-endotelial antikorların aktif SLE'de endotelial hasar markırı olarak kullanılabilineceği gösterilmiştir [46]. SLE hastalarında antifosfolipid antikor varlığının miyokard enfarktüsü ve inme için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir [247, 248]. Öte yandan ateroskleroz aynı zamanda artmış kompleman aktivitesiyle güçlü şekilde ilişkilidir. Kompleman artışının ateroskleroz riski için iyi bir belirteç olabileceği düşünülmüştür [249]. Bir başka çalışmada ise SLE hastalarında ve murin lupus modellerinde lupus T hücrelerinde ve B hücrelerinde artmış CD40L ekspresyonu demonstre edilmiştir [250]. Bu molekülün SLE'nin ateroslerotik komplikasyonlarına katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Özet olarak histopatolojik çalışmalar, endotelial hücre aktivasyonunun aterogenezi başlattığını belirtmektedir. Artmış adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve kemoatraktan sitokinler ve doku faktörlerinin endotelial hücrelerce üretimi diğer

inflamatuvar süreçlerdir [168, 251]. Dolaşımdaki immün kompleksler, CD40 ligand eksprese eden T hücreleri, antifosfolipid antikolar, ox-LDL, SLE ilişkili ox-LDL antikolar, diyabet veya hiperlipidemi ile ilişkili ileri glikozilasyon son ürünleri, endotel hücre aktivasyonunu başlatır ve böylece aterogenez süreci kalıcı hale gelir [245].

Lupus hastalarında geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri birçok çalışmada araştırılmıştır. Dökümanente edilmiş KAH'ı olan ve olmayan SLE hastaları, KAH için risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında ileri yaş ve total kolesterol düzeyi anlamlı bulunmuştur [107, 144]. Fakat bu çalışmalarda SLE hasta popülasyonunda hangi risk faktörlerinin aşırı görüldüğü açıklanamamıştır. Petri ve arkadaşlarının yaptığı Hopkins Lupus Kohort çalışmasında hastaların % 53'ünde en azından 3 risk faktörü olduğu saptanmıştır [13]. En sık görülen risk faktörleri sedanter yaşam % 70, obezite % 56, hiperkolesterolemi % 56, herhangi dönemde sigara içilmesi % 56 olarak bulunmuştur. Kontrol grubu olmaması nedeniyle toplumdaki düzeylerle karşılaştırma yapılamamış. Toronto Risk Faktörleri çalışmasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SLE hastalarında hipertansiyon, diyabet, prematür menopoz ve sedanter yaşam daha fazla saptanmıştır. Hiperkolesterolemi, HDL düşüklüğü, aile öyküsü, sigara açısından fark bulunmamıştır [252].

SLE'de hastalık aktivitesi ile ilişkili dislipoproteinemi tanımlanmıştır. Toronto çalışmasında dislipoproteineminin aktif hastalıkla ilişkili olduğu ve trigliserid, VLDL artışı ile HDL ve Apo-AI düzeylerinde azalma ile karakterize olduğu gösterilmiştir. Steroidle tedavi edilen hastaların TG, LDL ve Apo-B düzeyi ise yüksek bulunmuştur [253]. Ayrıca total steroid dozu ile total kolesterol düzeyi arasında korelasyon saptanmıştır [254, 255].

SLE'da yeni kardiyovasküler hastalık risk faktörleri birçok çalışmada artmış olarak saptanmıştır. Bir çalışmada Lp(a) seviyesindeki artış SLE hastalarında % 56 kontrol grubunda ise % 30 bulunmuştur [256]. SLE hastalarındaki plazma homosistein düzeyi yüksek bulunmuş ve bu yükseklik artışın trombotik olaylara eğilim yarattığı belirtilmiştir [257]. Toronto Risk Faktörleri Çalışmasında SLE hastalarının kontrollere göre daha yüksek VLDL ve TG seviyesine sahip olduğu, daha yüksek folat seviyesine rağmen homosistein seviyesinin de yüksek olduğu

saptanmıştır. Framingham risk faktör formülüne göre on yıl içerisinde koroner kalp hastalığı ile ilişkili olay oranları arasında (her iki grup için % 3.2) fark bulunamamıştır. SLE hastalarındaki artmış KAH riskini Framingham risk skoru yansıtmaması nedeniyle bu artış riskini belirlemek için daha duyarlı ve özgül belirteçlere ihtiyaç vardır.

Yeni yayınlanan bir çalışmada diğer risk faktörleri uyarlandığında SLE hastalarında endotel disfonksiyonunun anlamlı derecede arttığı ve bir diğer erken ateroskleroz belirteci olan intima media kalınlığı ile negatif olarak korele olduğu gösterilmiştir [258].

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMAYA ALINMA VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Aralık 2003 ve Ekim 2004 tarihleri arasında Romatoloji polikliniğine başvuran ve 1997'de revize edilmiş SLE Tanı Kriterlerini (Tablo 2.1.8) karşılayan 103 hasta (99 kadın, 4 erkek) çalışmaya alındı. Erkek hastaların toplam hastaların < % 10'unu oluşturmaları nedeniyle kontrol grubu sadece kadınlardan oluşturuldu. Genel Dahiliye polikliniğine rutin değerlendirme veya hipertansiyon ve diyabet kontrolü için başvuran yaş dağılımı, hipertansiyon, diyabet oranı açısından SLE grubuna benzer 62 kadın kontrol grubu olarak alındı. Hasta ve kontrol grubunda mevcut koroner arter hastalığı olanlar (PTCA ve CABG yapılanlar, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, efor testi ve talyum sintigrafisi pozitif olanlar, koroner anjiyografisinde anormal darlık saptananlar), göğüs ağrısı olanlar, kalp yetmezliği olanlar, gebeler, akut veya kronik enfeksiyon, malignansi, periferal arter hastalığı ve kronik alkol alımı öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Yukarıdaki kriterlere ilave olarak kontrol grubunda kortikosteroid veya antimalaryal tedavi kullananlar, bilinen böbrek yetmezliği olanlar, günlük ≥ 500 mg/gün proteinurisi olanlar ve inflamatuvar artrit öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. KULLANILAN GEREÇ VE YÖNTEM

Standart protokole göre her hastadan anamnez alındı ve hastalara fizik muayene yapıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları, almakta olduğu tedaviler ayrıntılı olarak kaydedildi. Genel değerlendirmede temel demografik bilgilerin yanı sıra koroner arter hastalığı risk faktörleri, organ spesifik hastalıkla ilişkili semptomlar detaylı olarak sorgulandı. Kliniğe ilk başvuru zamanında, izlem sırasındaki (varsa) alevlenme döneminde ve çalışma sırasındaki hastalık aktivitesi SLEDAI-2K (Tablo 2.1.9) kullanılarak hesaplandı. Ayrıca ortalama SLEDAI skorunun zaman içindeki hastalık aktivitesini yansıtması açısından alevlenme yoksa [(ilk skor + çalışma sırasındaki skor) / 2], alevlenme varsa [(ilk skor + alevlenme sırasındaki skor + çalışma sırasındaki skor) / 3] metoduyla her hasta için hesaplandı. Hastaların daha önceden almış olduğu ve halen almakta olduğu tedavi (total steroid dozu, asetil salisilik asit, anti-malaryal ve immünsupresif tedavi ve varsa pulse tedavi) detaylı olarak not edildi.

Her iki hasta ve kontrol grubu kan basıncı ve hipertansiyon, diyabet, aldıkları özel tedavi, sigara ve paket-yıl olarak maruziyet, boy-kilo indeksi, bel:kalça oranı, sedanter yaşam, ailede prematür KAH öyküsü ve ilişkili faktörler açısından değerlendirildi. Ayrıca her iki grup, önceki tiroid hastalığı veya almakta olduğu tiroid replasman tedavisi, menstrüel durum, oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi, ilave vitamin veya alternatif medikasyon, hipolipidemik ilaç kullanımı ve alkol kullanımı açısından sorgulandı.

Hasta ve kontrol grubunun değerlendirilmesi sırasında takip eden hekimlerce istenen tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), açlık kan şekeri, serum kreatinin düzeyi ve lipid profili, elektrokardiyografiye ilaveten hasta ve kontrol grubundan tiroid stimüle edici hormon (TSH), serum lp(a), Apo A-1 (HDL), Apo B (LDL), fibrinojen, homosistein düzeyi bakıldı. Ayrıca hasta ve kontrol grubundan hs-CRP ve SAA düzeyi için kan alındı; -80° C'de saklandı, tüm hasta ve kontrol grubu kanı tamamlandığında hs-CRP düzeyi Beckman Coulter marka IMMAGE model Nefelometre cihazında '*IMMAGE Immunochemistry Systems High Sensitivity C-Reactive Protein*' kitiyle, SAA düzeyi ise microelisa yöntemiyle '*IBL Serum Amyloid A (Human) microelisa*' kitiyle Erişkin Hastanesi Biyokimya laboratuvarlarında çalışıldı.

Transtorasik ekokardiyografi hasta ve kontrol grubuna Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarında *Vingmed (GE Medical)* marka Ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Ayrıca non-invaziv olarak brakial arterden endotel fonksiyonu değerlendirildi ve FMD sayısal olarak ifade edildi.

Endotel fonksiyonunun non-invazif metodla ölçüm tekniği: Anti-hipertansif ilaçlara 24 saat öncesinde ara verildi. Hastalardan sabah aç olarak gelmesi ve öncesinde sigara içmemesi istendi. Brakial arter incelemesi için hasta sırtüstü rahat pozisyonda yatırıldı, brakial arter boylamsal düzlemde antekübital fossanın tam üzerinde lokalize edildi. Lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segment ve iki boyutlu (2D) gri skala görüntüleme seçildi. Brakial arterde akım uyarımı oluşturmak için bir tansiyon aleti manşonu antekübital fossanın üst kısmına uygulandı. Bazal bir istirahat görüntüsü alındıktan sonra manşonun suprasistolik basınca çıkarılması ile arter oklüzyonu oluşturuldu.

Standardize edilmiş zaman dilimi süresince arter akımının tam olarak oklüzyonu için basınç en azından sistolik kan akımının 50 mmHg üzerine çıkıldı. Manşonun söndürülmesinden sonra 30 sn ve 5 dakikalık zaman dilimi boyunca brakial arterdeki çap artışı devam etmektedir. Maksimum çaplar ölçüldü. $FMD = 100 \times (5. \text{ dakika diastolik çap} - \text{ bazal diastolik çap}) / \text{ bazal diastolik çap}$ formülüyle hesaplandı. .

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Veriler 'SPSS 11.0 for Windows' ile analiz edildi. Hasta ve kontrol grupları arasındaki nümerik verilerin karşılaştırmaları Bağımsız örneklerde t-testi ve Mann-Whitney U-testi ile, nominal verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ve Sperman korelasyon testi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında $p \leq 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Aralık 2003- Ekim 2004 arası HÜTF Romatoloji polikliniğinde görülen ve ACR kriterlerine göre SLE tanısı ile takip edilen veya yeni tanı almış 103 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 99'u kadın (% 96,1), 4'ü (% 3,9) erkekti. Ailede SLE öyküsü 2 hastada saptandı. Sekiz hastada Sjögren sendromu, 2 hastada ankilozan spondilit, 2 hastada skleroderma, 1 hastada romatoid artrit olmak üzere toplam 13 hastada eşlik eden ikinci bir romatolojik hastalık vardı.

Hastaların ortalama yaşı $40,8 \pm 13,4$ (17-78 yaş arası), ortalama tanı yaşı $33,6 \pm 13,2$ ve ortalama hastalık süresi $7,2 \pm 5,3$ yıldır (Tablo 4.1.1 ve Tablo 4.1.2). 42 hastada (% 43,8) ilk tanıdan sonraki dönem içerisinde en az bir kez hastalıkta alevlenme görüldü. 5 hastada gebelikte veya gebelik sonrasında alevlenme saptandı. İlk tanı sırasındaki SLEDAI skoru $12,5 \pm 5,2$, çalışma sırasındaki SLEDAI skoru $3,3 \pm 3,3$, ortalama SLEDAI skoru ise $7,8 \pm 3,4$ olarak bulundu. Tanı yaşı ile çalışma sırasındaki ve ortalama SLEDAI skorları arasında negatif korelasyon vardı ($r =$ sırasıyla -0.27, -0.36). Hastaların 46'sı (% 46,5) menopozda ve 15 tanesi (% 15,2) HRT kullanmaktaydı.

Tablo 4.1.1 SLE hastalarının tanı yaşı, hastalık süresi ve SLEDAI skoru

Özellik	Ortalama \pm SD
Yaş	$40,8 \pm 13,4$
Tanı sırasındaki yaş	$33,6 \pm 13,2$
Hastalık süresi, yıl	$7,2 \pm 5,3$
SLEDAI	
İlk tanı sırasındaki skor	$12,5 \pm 5,2$
Çalışma sırasında skor	$3,3 \pm 3,3$
Ortalama skor	$7,8 \pm 3,4$

Tablo 4.1.2 SLE hastalarının hastalık süresinin dağılımı

Hastalık süresi	Hasta sayısı	Yüzde
Yeni tanı	7	6,8
0-1yıl	18	17,5
1-5 yıl	20	19,4
5-10 yıl	41	39,8
>10 yıl	24	23,3

SLE hastalarında en sık görülen belirti ve bulgular, artralji-artrit % 84,2, malar raş % 65,3 ve cilt döküntüsü % 58,4 idi. Hastaların 42'sinde (% 41,6) hastalığın herhangi bir döneminde böbrek hastalığı gelişti ve bu hastaların 5'inde (% 4,8) nefrotik sınırdaki proteinüri saptandı. Dokuz hastada (% 8,9) perikardit, 15 hastada (% 14,9) ise plevral efüzyon ve/veya interstisiyel akciğer hastalığı görüldü. Toplam 10 hastada (% 9,7) venöz tromboz öyküsü varken 7 hasta (% 6,8) antifosfolipid sendromu tanısı aldı. Hastaların 28 tanesinde (% 27,1) nöropsikiyatrik bulgu saptandı. Hastalarda görülen diğer klinik belirti ve bulgular Tablo 4.1.3'te yer almaktadır.

Hastaların 101 tanesi ANA (+) iken sadece 2 tanesi ANA (-) idi. ANA pozitifliği olan % 38,8 hastada 1/80 , % 22,3 hastada 1/160, % 14,6 hastada 1/320 titrede pozitiflik saptandı. ANA boyanma paterni ise % 62,1 homojen, % 38,8 periferik bulundu. Otuz iki hastada (% 31,3) romatoid faktör (RF) pozitif bulundu. Anti ds-DNA % 76,7 pozitifliği. Hastaların % 48,5'inde ENA pozitifliği ve % 32,0 ile en fazla ENA SsA pozitifliği saptandı. Antikardiolipin antikorlarına bakıldığında Ig G 5 hastada yüksek titrede pozitifken, 15 hastada düşük-orta titrede pozitif bulundu. Hastalarda görülen otoantikor yüzdeleri Tablo 4.1.4'te belirtilmiştir.

Tablo 4.1.3. SLE hastalarında görülen klinik belirti ve bulgular

Klinik Bulgu	Hasta sayısı (n=103)	Sıklık %
Artrit-artalji	85	84,2
Malar raş	66	65,3
Fotosensitivite	54	53,5
Perikardit	9	8,9
Plevral efüzyon	7	6,9
İnterstisiyel akciğer hastalığı	8	7,8
Renal tutulum	42	41,6
Çalışma sırasında renal tutulum	11	10,7
Nefrotik sendrom	5	4,8
Çalışma sırasında nefrotik sendrom	2	1,9
Nöropsikiyatrik tutulum	28	27,1
• Nöbet	1	1
• Psikoz	3	3
• MRG değişikliği	7	6,9
• Depresyon	17	16,8
Hematolojik tutulum	43	41,8
• Lökopeni	24	23,3
• Trombositopeni	11	10,7
• Hemolitik anemi	8	7,8
Venöz tromboz	10	9,7
Antifosfolipid sendrom	7	6,8
Cilt döküntüsü	59	58,4
Oral ülser	23	22,8
Diskoid raş	5	5
Saç dökülmesi	15	14,6
Abortus öyküsü	11	11,1
Livedo retikularis	17	16,5
Raynaud fenomeni	25	24,3
Otoimmün hepatit	3	2,9
Gastrointestinal sistem tutulumu	4	3,8
Splenomegali	3	2,9

Tablo 4.1.4 SLE hastalarında görülen otoantikör yüzdeleri

OTOANTİKÖR	YÜZDE
Anti-nükleer antikör (ANA)	98
Anti-dsDNA antikörü	76,7
Anti-Sm antikörü	15,8
ENA	
Negatif	51,5
SsA	32
SsB	7,8
Sn-RNP	25,2
Antikardiyolipin antikör	
Negatif	53,4
Ig M 1 defa pozitif	5,8
Ig G 1 defa pozitif	14,6
Ig M \geq 2 defa düşük-orta titrede pozitif	6,8
Ig G \geq 2 defa düşük-orta titrede pozitif	14,6
Ig G \geq 2 defa yüksek titrede pozitif	4,9

Hastaların ilk tanı aldıkları sıradaki laboratuvar bulgularına bakıldığında ortalama ESH 54 mm/sa, CRP düzeyi 1,33 mg/dL, Anti dsDNA titresi 37,2 IU/mL idi. İlk tanıda SLEDAI skoru 12,5 olarak hesaplandı. Hastaların % 48'inde C3, % 44,6'sında C4 ilk tanıda düşük bulundu. Tablo 4.1.5 ve 4.1.7'de hastaların ilk tanı aldıkları sıradaki laboratuvar bulguları yer almaktadır.

Çalışma sırasındaki ortalama ESH 23,3 mm/sa, CRP düzeyi 0,58 mg/dL, Anti dsDNA titresi 7,2 IU/mL ve ortalama SLEDAI skoru 3,3 bulundu. Tablo 4.1.6 ve 4.1.7'de ise hastaların çalışma sırasındaki diğer laboratuvar bulguları yer almaktadır.

Hastaların almış oldukları tedavi değerlendirildiğinde tüm hastaların izlem sırasında klorokin ve aspirin kullandığı görüldü. Ancak çalışma sırasında herhangi bir nedenden dolayı 4 hasta hidroksi-klorokin, 6 hasta aspirin kullanmıyordu. Hastaların % 90,3'ünün hastalığın herhangi bir döneminde steroid tedavisi kullandığı saptandı. Toplam 24 hasta pulse intravenöz (metilprednizolon ve/veya siklofosamid+ mesna) tedavi almıştı. Yeni tanı konan 7 hastaya ise pulse tedavi yeni başlanmıştı. Hasta başına düşen kümülatif steroid dozu prednizolon cinsinden 20,39 g (0-91,2 g arası) olarak hesaplandı. Hastaların halen almakta olduğu tedaviler, hasta sayısı ve ortalama dozları Tablo 4.1.8'de belirtilmektedir.

Tablo 4.1.5 SLE hastalarının ilk muayene sırasındaki laboratuvar bulguları ve hastalık aktivitesi (n= 103)

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Deviasyon
Hemoglobin, g/dL	6,7	15,8	11,6	1,87
Lökosit, /uL	1700	16000	5618	2464,8
Trombosit, /uL	9000	604000	240215	119885,5
ESH, mm/sa	4	130	54,0	34,28
CRP, mg/dL, (0-0,8)	0,01	8,65	1,33	1,96
Serum kreat. mg/dL	0,3	3,0	0,83	0,33
Plazma glukozu, mg/dL	55	174	88,2	15,01
Anti ds-DNA titresi, IU/mL (0-7)	0	180	37,2	45,74
C3, mg/dL (90-180)	14,3	276,0	92,1	41,31
C4, mg/dL (10-40)	1,13	184,0	20,3	22,38
Kreatinin klirensi ml/dak	34,4	164,0	92,6	27,73
İlk tanıdaki SLEDAI	4	31	12,5	5,24

Tablo 4.1.6 SLE hastalarının çalışma sırasındaki laboratuvar bulguları ve hastalık aktivitesi (n= 103)

	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Deviasyon
Hemoglobin, g/dL	8,1	16,6	13,1	1,71
Lökosit, /uL	1700	16000	5646	2134,7
Trombosit, /uL	108000	530000	245689	82681,5
ESH, mm/sa	3	120	23,3	23,01
CRP, mg/dL (0-0.8)	0	8,4	0,58	1,19
serum kreat., mg/dL	0,40	1,40	0,77	0,17
Plazma glukozu, mg/dL	68	174	85,7	14,57
Anti ds-DNA titresi, IU/mL (0-7)	0	80,0	7,2	13,88
C3, mg/dL (90-180)	25,6	276,0	94,0	29,06
C4, mg/dL (10-40)	3,07	45,30	18,9	7,68
kreatinin klirensi mL/dak	42,9	174	96,0	28,63
Çalışma sırasındaki SLEDAI	0	18	3,3	3,31

Tablo 4.1.7 SLE hastalarının ilk tanı sırasındaki ve çalışma sırasındaki 24 saatlik idrardaki proteinuri miktarları

24saatlik idrarda proteinuri	İlk tanı sırasındaki		Çalışma sırasındaki	
	Hasta sayısı	Yüzde	Hasta sayısı	Yüzde
negatif	69	67,0	91	88,3
150-300 mg	8	7,8	4	3,9
300-3000 mg	24	23,3	6	5,8
>3 g	2	1,9	2	1,9

Tablo 4.1.8 SLE hastalarının halen almakta olduğu tedaviler, kullanmakta olan hasta sayısı ve ortalama dozları

İlacın adı	Kullanmakta olan Hasta sayısı (n=103)	Yüzde	Ortalama mg/gün
Prednizolon	66	64,1	7,625
Siklofosfamid	30	29,1	43,03
Azatiopurin	15	14,6	64,3
Hidroksi-klorokin	99	96,1	242,1
Aspirin	96	93,2	65,1

4.2. SLE HASTALARINDA HASTALIK AKTİVİTESİ, KORONER ARTER HASTALIĞI GELENEKSEL VE YENİ RİSK FAKTÖRLERİ

SLE hastalarının elektrokardiyografik ve transtorasik ekokardiyografik değerlendirilmesinde hiçbir hastada kalp yetmezliği veya koroner arter hastalığına ait bulgu saptanmadı. SLE hastalarında görülen geleneksel risk faktörlerinin en sık % 32,0 hipertansiyon, % 46,5 menopo ve % 23,3 sigara ve % 12,6 ile diyabet olduğu görüldü (Tablo 4.2.1). SLE hastaları yaş ortalaması, hipertansiyon ve diyabet sıklığı açısından benzer kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Tiroid fonksiyonları açısından gruplar arasında fark görülmedi (Tablo 4.2.1). SLE hastalarında menopo ve hormon replasman tedavisi kullanımı daha fazla saptandı ($p < 0.001$). Ortalama menopo yaşı hasta grubunda $38,5 \pm 7,6$, kontrol grubunda $48,3 \pm 3,0$ olarak bulundu ($p < 0.001$).

SLE hastalarıyla kontrol grubunun geleneksel risk faktörleri ve lipid parametreleri yönünden karşılaştırılması

SLE hastalarıyla kontrol grubu arasında sigara kullanımı, ailede erken KAH öyküsü, vücut-kitle indeksi, bel/kalça oranı, açlık kan şekeri açısından anlamlı fark görülmedi (Tablo 4.2.1, 4.2.2). Lipid profilleri karşılaştırıldığında HDL düzeyi, SLE

hastalarında $63,9 \pm 19,2$ mg/dL, kontrol grubunda $55,1 \pm 14,4$ mg/dL saptandı ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p= 0,007$). HDL düzeyi > 60 mg/dL olan, SLE grubunda 59 hasta (% 57,8), kontrol grubunda 11 kişi (% 17,8) belirlendi ve kontrol grubuna göre SLE grubunda anlamlı fark görüldü ($p= 0.022$). Total kolesterol, LDL, TG, VLDL açısından fark izlenmedi. Homosistein, Lp (a), Apo-AI, Apo B düzeyleri arasında da fark saptanmadı (Tablo 4.2.2). Çalışma sırasında hipolipidemik ilaç kullanımı SLE hastalarında % 11,7, kontrol grubunda % 9,3 olarak tespit edildi.

Tablo 4.2.1. SLE hastalarının ve kontrollerin geleneksel koroner arter hastalığı risk faktörleri

Risk Faktörü	SLE (n= 103) (%)	Kontrol (n= 62) (%)	p
Hipertansiyon	33 (32,0)	19 (30,6)	0.853
Sigara	24 (23,3)	14 (22,6)	0.916
Diabetes Mellitus	13 (12,6)	7 (11,3)	0.876
Ailede erken KAH öyküsü	18 (17,5)	11 (17,7)	0.966
Menopoz	46 (46,5)	14 (22,6)	<0.001
HRT	15 (15,2)	1 (1,6)	<0.001
Hipertiroidi	2 (1,9)	2 (3,1)	0.282
Hipotiroidi	1 (1)	1 (1,6)	0.554

SLE hastaları ve kontrol grubu, KAH için geleneksel majör risk faktörlerinden (hipertansiyon, diyabet, sigara ve total kolesterol düzeyi > 200 mg/dL) en az birine sahip olanlar ve olmayanlar olarak ikiye ayrıldı. Belirtilen dört risk faktörünün hiçbirine sahip olmayan SLE hastaları, benzer şekilde hiçbir risk faktörüne sahip olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılırken; risk faktörlerinden en az birine sahip SLE hastaları ve en az bir risk faktörüne sahip kontrol grubu birbirleriyle karşılaştırıldı.

Majör risk faktörü olmayan SLE ve kontrollerin lipid profilleri, Lp (a), Apo-AI, Apo B düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.2.3). Homosistein

ortalaması SLE hastalarında $11,9 \pm 3,4$ umol/dL, kontrol grubunda $9,2 \pm 2,2$ umol/dL bulundu ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p= 0.018$).

Herhangi bir majör risk faktörüne sahip SLE hastaları ve kontrol grubu hipertansiyon, sigara, diyabet, prematür KAH aile öyküsü sıklığı yönünden benzerdi (Tablo 4.2.4). Menopoz sıklığı SLE hastalarında % 51,6, kontrol grubunda % 33,3 bulundu fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p = 0.059$). Hormon replasman tedavisi kullanımı SLE grubunda belirgin yüksek saptandı ($p < 0.001$). SLE grubunda total kolesterol $215,8 \pm 45,3$ mg/dL, kontrol grubunda $195,0 \pm 40,6$ mg/dL, HDL kolesterol ise sırasıyla $65,3 \pm 20,1$ mg/dL, $55,9 \pm 14,7$ mg/dL saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (sırasıyla $p= 0.026$, $p= 0.009$) (Tablo 4.2.5). LDL, VLDL, TG, Lp (a), Homosistein, Apo A-I, Apo B düzeyleri arasında istatistiksel fark yoktu.

Tablo 4.2.2. SLE hastalarının ve kontrol grubunun lipid profili, fibrinojen, hs-CRP, SAA, endotel disfonksiyonu (FMD) açısından karşılaştırılması

	SLE (n= 103)		Kontrol (n= 62)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Yaş	40,8	13,4	39,7	13,0	0.62
Boy-kilo indeksi, kg/m ²	24,0	3,7	24,5	4,4	0.43
Bel-Kalça oranı	0,82	0,07	0,79	0,05	0.72
Glukoz, mg/dL	85,8	14,6	87,1	15,9	0.58
Total kolesterol, mg/dL	198,0	44,1	188,5	37,3	0.22
LDL kolesterol, mg/dL	110,7	34,3	105,9	34,9	0.45
VLDL kolesterol, mg/dL	23,9	13,8	26,9	15,8	0.25
HDL kolesterol, mg/dL	63,9	19,2	55,1	14,4	0.007
Total trigliserid, mg/dL	119,1	74,6	135,0	80,5	0.26
Lipoprotein (a)mg/dL (0-30)	23,7	31,3	28,1	25,3	0.52
Apo-AI, mg/dL (107-214)	132,9	32,8	132,9	21,8	0.99
Apo-B, mg/dL (51-171)	91,8	27,5	101,5	26,8	0.52
Homosistein umol/dL (0-16)	13,3	8,3	12,0	6,3	0.12
Fibrinojen mg/dL (200-420)	398,4	92,9	335,3	61,1	0.002
hs-CRP, mg/dL	0,45	0,92	0,19	0,22	0.041
SAA, ng/mL (<10)	51,4	57,1	22,1	17,9	<0,001
% FMD	6,84	2,01	11,19	1,72	<0.001

Tablo 4.2.3. Majör risk faktörü olmayan SLE hastaları ve kontrol grubunun lipid profili, fibrinojen, hs-CRP, SAA, endotel disfonksiyonu (FMD) açısından karşılaştırılması

Özellik	Risk Faktörü (-) SLE (n= 39) %		Risk Faktörü(-) Kontrol (n= 23) %		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Yaş	38,4	12,8	32,7	10,1	0.078
Boy-kilo indeksi, kg/m ²	23,5	3,4	23,4	4,1	0.95
Bel-Kalça oranı	0,78	0,05	0,81	0,07	0.29
Glukoz, mg/dL	81,7	7,4	77,6	12,1	0.10
Total kolesterol, mg/dL	168,8	20,7	171,3	18,3	0.71
LDL kolesterol, mg/dL	89,1	19,4	97,5	19,3	0.19
VLDL kolesterol, mg/dL	18,2	7,1	21,7	10,4	0.31
HDL kolesterol, mg/dL	61,6	17,6	52,8	15,6	0.13
Total trigliserid, mg/dL	88,5	38,2	112,3	51,8	0.09
Lipoprotein (a), mg/dL	21,4	29,3	16,8	21,1	0.698
Apo-AI, mg/dL	127,6	28,2	128,8	19,2	0.91
Apo-B, mg/dL	75,4	16,7	81,7	19,8	0.078
Homosistein, umol/dL	11,9	3,4	9,2	2,2	0.018
Fibrinojen, mg/dL	369,8	86,3	333,1	56,4	0.21
hs-CRP, mg/dL	0,39	0,45	0,13	0,14	0.002
SAA ng/mL	50,1	58,8	18,3	9,1	0.002
% FMD	6,95	1,99	11,36	1,16	<0,001

Tablo 4.2.4. En az bir majör risk faktörü pozitif olan SLE hastalarında ve kontrol grubunda risk faktörlerinin dağılımı

Risk Faktörü	Risk Faktörü (+)		p
	SLE (n= 64) %	Kontrol (n= 39) %	
Hipertansiyon	51,6	48,7	0.782
Sigara	37,5	35,9	0.872
Diabetes Mellitus	20,3	15,4	0.84
Ailede erken KAH öyküsü	21,9	20,5	0.871
Menopoz	51,6	33,3	0.059
HRT	21,9	2,6	<0,001

Tablo 4.2.5. En az bir majör risk faktörü pozitif olan SLE hastaları ve kontrol grubunun lipid profili, fibrinojen, hs-CRP, SAA, endotel disfonksiyonu (FMD) açısından karşılaştırılması

Özellik	Risk Faktörü (+) SLE (n=64)		Risk Faktörü (+) Kontrol (n=39)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Yaş	42,2	13,6	43,8	12,9	0.562
Boy-kilo indeksi, kg/m ²	24,3	3,9	25,2	4,5	0.557
Bel-Kalça oranı	0,81	0,08	0,79	0,03	0.076
Glukoz, mg/dL	88,3	17,2	92,7	15,2	0.188
Total kolesterol, mg/dL	215,8	45,3	195,0	40,6	0.026
LDL kolesterol, mg/dL	123,8	34,9	109,1	39,0	0.066
VLDL kolesterol, mg/dL	27,2	15,7	28,8	17,2	0.647
HDL kolesterol, mg/dL	65,3	20,1	55,9	14,1	0.009
Total trigliserid, mg/dL	137,8	84,8	144,1	88,6	0.743
Lipoprotein (a), mg/dL	25,1	32,6	32,5	25,9	0.322
Apo-AI, mg/dL	136,2	35,1	134,6	23,1	0.822
Apo-B, mg/dL	101,7	28,1	104,1	29,2	0.751
Homosistein, mmol/dL	14,1	10,1	13,2	7,1	0.680
Fibrinojen, mg/dL	415,2	93,3	336,1	64,1	0.001
hs-CRP, mg/dL	0,50	1,11	0,24	0,22	0.079
SAA ng/mL	52,1	56,4	24,3	21,2	0.005
% FMD	6,76	2,04	11,09	1,98	<0,001

Hastalık süresi, hastalık aktivitesi ve organ tutulumunun lipid parametreleriyle ilişkisi

Ortalama SLEDAI skorunun, VLDL ($r= 0.289$) ve TG ($r= 0.306$) ile pozitif, HDL ($r= -0.253$) ile negatif ilişkili olduğu saptandı. Hastalık süresi ile total kolesterol, LDL, Apo B ve total steroid dozunun pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (sırasıyla $r= 0.227$, $r= 0.279$, $r= 0.215$, $r= 0.336$). Ayrıca herhangi bir risk faktörü olan SLE'lilerde hastalık aktivitesinin Lp(a) ve Apo-B ile de ilişkili olduğu görüldü (sırasıyla $r= 0.295$, $r= 0.332$). Total steroid dozu ile total kolesterol, LDL, TG, VLDL düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r= 0.263$, $r= 0.205$, $r= 0.244$, $r= 0.273$). Renal tutulumu olan hastalarda total steroid dozu, VLDL, TG ve Apo B düzeyleri olmayanlara göre belirgin şekilde yüksek bulundu (sırasıyla $p= 0.008$, $p= 0.042$, $p= 0.045$, $p= 0.029$).

SLE hastaları ve kontrol grubunun hs-CRP, SAA, fibrinojen düzeyleri ve endotel disfonksiyonunun karşılaştırılması

SLE hastalarının hs-CRP düzeyi $0,45 \pm 0,92$ mg/dL, kontrol grubunda $0,19 \pm 0,22$ mg/dL saptandı ($p= 0,041$). SAA düzeyi hasta grubunda $51,4 \pm 57,1$ ng/mL, kontrol grubunda $22,1 \pm 17,9$ ng/mL olarak tespit edildi ($p < 0.001$). Hastaların ve kontrollerin % FMD ortalaması ise sırasıyla $6,84 \pm 2,01$ ve $11,19 \pm 1,72$ olarak hesaplandı ($p < 0.001$). Fibrinojen düzeyi ise hasta grubunda $398,4 \pm 92,9$ mg/dL, kontrol grubunda $335,3 \pm 61,1$ mg/dL bulundu ($p=0.002$) (Tablo 4.2.2).

Majör risk faktörü olmayan SLE ve kontrollerin fibrinojen düzeyleri arasında fark yokken hs-CRP, SAA ve FMD değerleri yönünden belirgin farklılık saptandı (sırasıyla $p= 0.002$, $p= 0.002$, $p= <0.001$).

Herhangi bir majör risk faktörüne sahip SLE hastaları ve kontrol grubu hs-CRP düzeyi SLE grubunda $0,50 \pm 1,11$ mg/dL, kontrol grubunda $0,24 \pm 0,22$ bulundu ($p= 0.079$). Fibrinojen, SAA ve endotel disfonksiyonu değerlendirildiğinde iki grup arasında belirgin şekilde farklılık izlendi (sırasıyla $p < 0.001$, $p= 0.005$ ve $p < 0.001$) (Tablo 4.2.5).

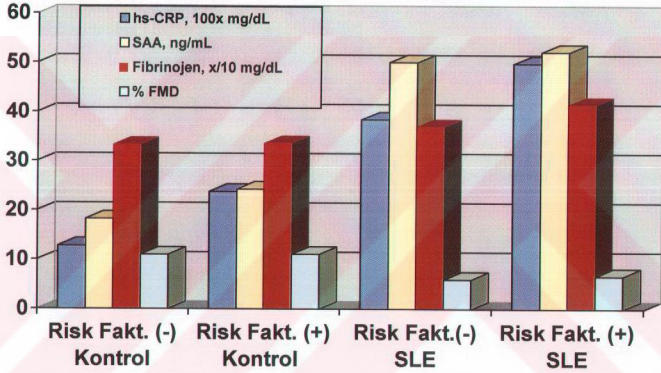
Dört grubun hs-CRP, SAA, fibrinojen ve FMD ortalama değerlerine karşılaştırmalı olarak bakıldığında kontrol grubunda, majör risk faktörü pozitif olan grupta risk faktörü negatif olan gruba göre hs-CRP düzeyi anlamlı artış gösterirken ($p= 0.028$), SLE grubunda majör risk faktörü pozitif olan grupta risk faktörü negatif olan gruba göre fibrinojen düzeyinde belirgin yükseklik görüldü ($p= 0.023$) (Tablo 4.2.6). SLE hastalarında risk faktörü olan ve olmayan her iki grupta da tüm parametrelerde kontrol grubuna göre belirgin farklılık saptandı (Tablo 4.2.6., Şekil 4.4.).

SLEDAI hastalık aktivitesinin hs-CRP, SAA, fibrinojen, endotel disfonksiyonu ve diğer laboratuvar parametreleriyle ilişkisi

Hastaların tanı zamanındaki yaşı arttıkça çalışma sırasındaki ve ortalama SLEDAI skorlarının azaldığı görüldü ($r= -0.270$, -0.360). SLEDAI azaldığında ise menopoz yaşının arttığı saptandı ($r= -0.404$). Menopoz yaşının total steroid dozu ve daha önceden almış olduğu immün supresif tedavilerle negatif korele olduğu belirlendi (sırasıyla $r = -0.352$, $r = -0.364$).

Tablo.4.2.6. Risk faktörü olup olmasına göre SLE ve kontrollerin hs-CRP, SAA, fibrinojen ve FMD değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol			SLE		
	Majör Risk Faktörü (-)	Majör Risk Faktörü (+)	p	Majör Risk Faktörü (-)	Majör Risk Faktörü (+)	p
hs-CRP, mg/dL	0,13±0,14	0,24± 0,22	0.028	0,39± 0,45	0,50± 1,11	0.628
SAA, ng/mL	18,3± 9,1	24,3± 21,2	0.233	50,1± 58,8	52,1± 56,4	0.860
Fibrinojen mg/dL	333,1±56,4	336,1±64,1	0.917	369,8± 86,3	415,2± 93,3	0.023
% FMD	11,0±1,16	11,10±1,98	0.512	6,0±1,99	6,7±2,04	0.647



Şekil 4.1. Majör risk faktörüne göre SLE ve kontrollerin hs-CRP, SAA, fibrinojen ve FMD değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma sırasındaki SLEDAI skoru ve ortalama SLEDAI skoru, hs-CRP, SAA, fibrinojen düzeyi ile pozitif korelasyon göstermiştir (çalışma sırasındaki SLEDAI ile r katsayıları sırasıyla $r = 0.303$, $r = 0.523$, $r = 0.293$, ortalama SLEDAI r katsayıları sırasıyla $r = 0.277$, $r = 0.324$, $r = 0.302$).

SAA ve hs-CRP düzeyleri, laboratuvar parametreleri ile karşılaştırıldığında ESH, trombosit sayısı, fibrinojen, anti ds-DNA titresi, CRP, C3 ve C4 ile pozitif, hemoglobin düzeyi ile negatif korelasyon göstermiştir (r katsayıları Tablo 4.2.7'da gösterilmiştir).

Tablo 4.2.7 SLE hastalarındaki hs-CRP ve SAA düzeyleri ile diğer inflamatuvar belirteçler arasındaki korelasyon katsayıları

	Hs-CRP	SAA
ESH	0.446	0.570
Hemoglobin	AD	-0.258
Trombosit Sayısı	0.243	0.441
Fibrinojen	0.588	0.532
Anti ds-DNA Titresi	0.260	AD
CRP	0.491	0.521
C3	0.204	0.267
C4	0.206	0.204
hs-CRP	x	0.636
SAA	0.636	x
AD: Anlamlı Değil		

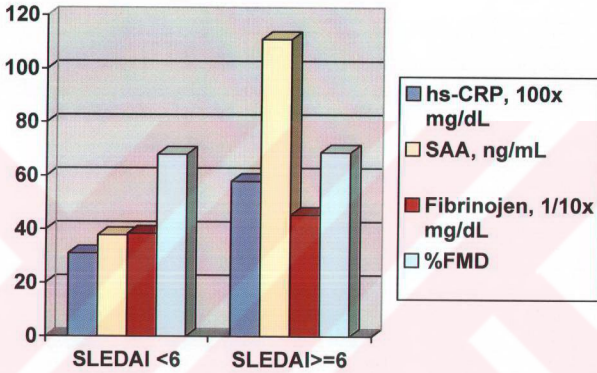
Antikardiyolipin antikorlar varlığı ile SAA, hs-CRP düzeyleri ve FMD arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Yeni tanı almış (hiç tedavi almamış) SLE hastaları ile takipte olan hastalar karşılaştırıldığında hs-CRP düzeyi ve FMD açısından gruplar arasında fark bulunmazken, SAA düzeyleri sırasıyla $151.8 \pm 130,3$ mg/dL ve $45.0 \pm 43,4$ mg/dL olarak saptandı ($p < 0.001$). Hastalık süresi ile FMD, SAA ve hs-CRP düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

SLEDAI hastalık aktivitesi skoruna göre aktif-inaktif hastalık olarak sınıflandırıldı. SLE hastaları ortalama SLEDAI skoruna göre SLEDAI <6 ve SLEDAI ≥ 6 olarak iki gruba ayrıldığında, gruplar arasında fibrinojen, FMD, SAA, hs-CRP açısından anlamlı fark görülmedi. Ancak çalışma sırasındaki SLEDAI skoruna göre SLEDAI <6 ve SLEDAI ≥ 6 olarak hastalar ikiye ayrıldığında SLEDAI ≥ 6 olan 19 hasta ile <6 olan 84 hasta saptandı. Hasta grupları karşılaştırıldığında FMD'de farklılık gözlenmezken; fibrinojen, hs-CRP ve SAA düzeyleri arasında belirgin şekilde farklılık saptandı ($p = 0.004$, $p = 0.001$, $p < 0.001$) (Tablo 4.2.8) (Şekil 4.2).

Tablo.4.2.8. Çalışma sırasındaki SLEDAI skoruna göre hs-CRP, SAA, fibrinojen ve FMD değerlerinin karşılaştırılması

	SLEDAI <6 (n= 84)		SLEDAI ≥6 (n=19)		p
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Hs-CRP	0,31	0,28	0,58	0,42	0.001
SAA	37,8	33,4	111,0	95,4	< 0.001
Fibrinojen	384,6	79,2	454,9	124,4	0.004
% FMD	6,8	1,94	6,87	2,35	0.883



Şekil 4.2. SLE hastalarının çalışma sırasındaki SLEDAI skoruna göre hs-CRP, SAA, ± Fibrinojen ve FMD değerlerinin karşılaştırılması

Endotel disfonksiyonu

SLE hastalarında FMD ile SAA, fibrinojen ve SLEDAI arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. FMD'nin hs-CRP düzeyi ile negatif ($r = -0.191$), kreatinin klirensi ($r = 0.233$) ile pozitif korele olduğu bulundu. Serozit öyküsü olan hastalarda FMD daha düşük bulundu ($p = 0.05$). Risk faktörü olmayan SLE'lilerin analizinde ayrıca Anti-dsDNA antikor titresi ile FMD arasında negatif ilişki belirlendi ($r = -0.331$).

Hipolipidemik ilaç kullanan 12 hasta, kullanmayan 91 hasta ile karşılaştırıldığında hs-CRP, SAA, fibrinojen ve FMD açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Sistemik lupus eritematozus (SLE)'un, kronik, inflamatuvar ve multisistemik bir hastalık olması nedeniyle SLE'de görülen artmış koroner arter hastalığına birçok faktör etki edebilmektedir. Hastalığın kendisinin endotelde hasar oluşturması, trombotik faktörler (antikardiolipin antikolar, homosistein yüksekliği), aktif hastalığın oluşturduğu dislipoproteinemi, uygulanan tedaviler ve organ tutulumlarının olası etkileri bu faktörler arasında yer almaktadır. Bu çalışmamızda SLE hastaları ve kontrol grubu arasında demografik özellikler, KAH gelişimi için geleneksel Framingham risk faktörleri, endotel disfonksiyonu, inflamatuvar belirteçler ve diğer metabolik faktörler açısından farklılıklar araştırılmıştır.

Geleneksel Framingham risk faktörlerinin SLE'deki akselere ateroskleroz gelişiminin açıklanmasında yetersiz kaldığı Esdaile ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiştir [259]. Toronto Risk Faktörleri çalışmasında ise SLE hastalarındaki KAH risk faktörleri, bir lupus kohortu ile aile hekimine yıllık kontrol için başvuran sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak çalışılmıştır. SLE hastalarında hipertansiyon %33 ve diyabet %5 sıklıkta saptanmıştır. Prematür menoz lupuslularda belirgin olarak sık iken ailede prematür KAH öyküsü, sigara içimi, vücut-kitle indeksi ve bel/kalça oranlarında farklılık bulunmamıştır. Ayrıca VLDL, TG ve homosistein düzeyi lupus hastalarında kontrollere göre yüksek olarak belirlenmiştir. SLE hastalarındaki hasta başına KAH risk faktör sayısı yüksek olmasına rağmen ortalama 10 yıllık KAH ilişkili olay riski, kontrol grubuyla aynı (% 3.2) tespit edilmiştir. Bu sonuçlar SLE'deki akselere ateroskleroza bağlı artmış KAH riskini gösterebilmek için daha duyarlı ve özgül belirteçlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Yüksek sensitiviteli C-reaktif protein (hs-CRP), serum amiloid A (SAA) ve endotel disfonksiyonu yeni geliştirilen kardiyovasküler hastalık belirteçleridir. SLE hastalarında bu yeni parametrelerin araştırılması, KAH riskini değerlendirmede önemli veriler sağlayabilir. Lupusta hastalık aktivitesi, hs-CRP, SAA, endotel disfonksiyonu ve birbirleriyle ilişkisini değerlendiren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda SLE hastalarının hastalık aktivitesi, hs-CRP ve SAA düzeyleriyle endotel fonksiyonları belirlendi. Ayrıca bu sonuçlar, belirtilen

parametreleri etkileyebilecek yaş, hipertansiyon, diyabet, sigara ve hiperkolesterolemi yönünden benzer kontrol grubu sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

Çalışmamızda SLE hastalarının kontrol grubundan yaklaşık 10 yıl daha erken menopoza girdikleri ve menopoz yaşının hastanın almış/almakta olduğu immün supresif tedavilerle ilişkili olduğu saptandı. Hormon replasman tedavisinin de KAH gelişimi için primer koruyucu olmadığı daha önceden gösterilmiştir [260]. Bu nedenle lupus hastalarının aynı yaş grubuna göre, KAH gelişimi için daha uzun bir süre risk altında oldukları söylenebilir. Dolayısıyla SLE’de daha sık ve daha erken görülen KAH gelişiminde erken menopoz bir etken olabilir.

Çalışmamızda SLE hastalarının hipertansiyon % 32, menopoz % 46.5, sigara kullanımı % 23.3 ve diyabet % 12.6 oranında görüldü. Toronto çalışmasında sadece öykü ve açlık kan şekeri sonucuna göre diyabet tanısı konulanlar alınmışken, bizim çalışmamızda bazı hastalar oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonucuna göre diyabet tanısı almışlardır. Toronto çalışmasında hasta ve kontrol grubuna OGTT yapılmasının SLE ve kontrol grubundaki diyabet prevalansını arttırabileceği vurgulanmıştır. Bu sonuçlara göre lupus hastalarındaki diyabet prevalansının bizim çalışmamızdaki % 12,6 sonucu civarında olması daha muhtemeldir. SLE hastalarında hipertansiyon ve diyabetin normal popülasyondan daha sık görülmesi nedeniyle akselere ateroskleroz gelişimini belirgin olarak arttıracağı aşikardır.

SLE hastalarındaki HDL düzeyleri kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. KAH gelişimi için negatif bir risk faktörü olan yüksek HDL düzeyi (≥ 60 mg/dL) ise SLE grubunda % 57,8 olarak bulundu. Bu durum tüm hastaların klorokin veya hidroksiklorokin kullanmasıyla ilişkili olabilir. SLE hastalarında klorokin veya hidroksiklorokin kullanımı, hastaların HDL düzeylerinin arttırarak akselere ateroskleroz gelişimini azaltıcı bir rol oynayabilir.

Daha önceki birçok çalışmada aktif SLE ile ilişkili TG, VLDL’de artış ve HDL’de azalma ile karakterize dislipoproteinemi tanımlanmıştı [253, 254]. Ayrıca steroid tedavisinin LDL ve TG düzeylerini arttırdığı da bilinmektedir [253, 255]. Bu çalışmada hastalık aktivitesi ile VLDL, TG ve HDL arasında literatür ile uyumlu bir ilişki tespit edildi. Total steroid dozu arttıkça total kolesterol, LDL, TG, VLDL düzeylerinde artış izlendi. Renal ve diğer organ tutulumlarının bu parametrelere oluşturduğu etkiler ise gerek hastalık aktivitesi, gerekse SLE’nin aktif olmasına bağlı

olarak artan miktarda kullanılmış total steroid dozunun etkisine benzer bir profil göstermekteydi. SLE hastalarında aktif hastalık ve/veya kortikosteroid kullanımı sonucunda hastalarda gelişen dislipoproteinemi, SLE'deki akselere ateroskleroza belirgin katkı sağlayabilir.

SLE'deki tromboz riski artışında homosistein artışı ve antifosfolipid antikor pozitifliğinin önemli rol oynadığı bilinmektedir [257]. Çalışmamızda majör risk faktörü olmayan SLE hastalarında kontrollere göre homosistein düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Bu durum SLE'deki akselere ateroskleroz gelişiminde homosisteinin de önemli rol oynadığını desteklemektedir. Bu çalışmada SLE hastalarında venöz trombozla homosistein ve antifosfolipid antikor pozitifliği arasında ilişki saptanamadı. Çalışmamızda yer alan 10 hastada venöz tromboz öyküsü vardı. Venöz tromboz öyküsü olan hasta sayısının az olması nedeniyle bu ilişkinin tespit edilemediği düşünüldü.

Aterosklerozun inflamatuvar bir proses olduğu anlaşıldıktan sonra, birçok plazma inflamasyon belirteci koroner olay risk tahmini için kullanılmıştır. Bu belirteçlerden biri olan fibrinojen KAH gelişimi için bir risk faktörüdür ve aynı zamanda bir KAH prediktörüdür. Bizim çalışmamızda fibrinojen düzeyleri SLE hastalarında kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu. SLE hastalarındaki yüksek fibrinojen düzeyi, bu hastalardaki artmış KAH gelişimi riskini yansıtabilir.

İnflamatuvar sürecin tanımlanması ve monitorizasyonu için yapılan diğer çalışmalarda ox-LDL, proinflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF α), adezyon molekülleri (ICAM-1, selektinler), hepatik etkilerle beraber inflamatuvar stimuluslar (IL-6) veya CRP ve SAA gibi hepatik stimülasyonun ürünleri ölçülmüştür. AHA (American Heart Association) ve CDC (Centers For Disease Control And Prevention) inflamasyon belirteçlerinin kardiyovasküler hastalıklarda kullanımıyla ilgili ortak bir rapor hazırlamışlardır [261]. hs-CRP düzeyleri erişkinlerde, 15'ten fazla popülasyonda, 40.000'den fazla kişide ölçülmüş ve belirttiği riske göre düşük risk < 1 mg/L, orta risk < 1-3 mg/L, yüksek risk >3 mg/L olmak üzere üçte birlik dilimlere ayrılmıştır. Yüksek risklilerin düşük risklilere göre yaklaşık 2 kat daha fazla KAH riskine sahip oldukları belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda SLE hastalarının hs-CRP düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde yüksek bulunmuştur.

Majör risk faktörü olmayan SLE grubunda hs-CRP düzeyleri, risk faktörü olan kontrol grubundan bile yüksek düzeyde ölçülmüş ve bu hastalar hs-CRP düzeyine göre KAH açısından yüksek riskli grupta yer almıştır. Tüm gruplarda hs-CRP düzeylerine bakıldığında en yüksek düzey majör risk faktörüne sahip SLE grubundadır. Bu sonuçlara göre SLE hastaları majör risk faktörü olsun olmasın, kardiyovasküler hastalık açısından orta-yüksek riskli gruptadır ve hs-CRP düzeyi, SLE hastalarındaki kardiyovasküler riskin belirlenmesinde önemli bir parametre olabilir.

SAA'nın kadınlardaki koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler *outcome* prediktörü olarak araştırıldığı WISE çalışmasında, iskemi şüphesi ile koroner anjiyografi yapılan kadınlarda SAA düzeylerinin anjiyografik KAH ile bağımsız fakat orta derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında anjiyografik KAH, ateroskleroz risk faktörleri ve komorbid durumlardan bağımsız olarak 3 yıllık kardiyovasküler olaylar açısından SAA'nın güçlü bir prediktör olduğu tespit edilmiştir [230]. Bizim çalışmamızda SLE hastalarının SAA düzeyleri, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Majör risk faktörü olmayan SLE hastalarında bile, risk faktörü olan kontrol grubundan yüksek saptanmıştır. Bu sonuca göre SLE hastalarındaki yüksek SAA düzeyi artmış KAH gelişimi riskini yansıtabilir. Çalışmamızda ayrıca yeni tanı SLE hastalarındaki SAA düzeyleri, takipte olan SLE hastalarına göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. SLE hastalarında SAA düzeyinin ölçülmesi kardiyovasküler olaylar açısından önemli bir risk belirteci olabilir. Aynı zamanda SLE hastalarındaki SAA düzeyi, bir diğer kardiyovasküler risk belirteci olan hs-CRP düzeyi ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu iki parametrenin de yüksek ölçülmesi, SLE hastalarındaki artmış kardiyovasküler riski belirgin olarak desteklemektedir.

Endotel disfonksiyonunun aterojenik sürecin erken dönemlerinde gelişen yaygın bir olay olup düşünülmektedir. Brakiyal ve koroner dolaşımlardaki endotel fonksiyonları arasında korelasyon gösterilmiştir [262]. Magadmi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kadınlarda SLE'nin endotel disfonksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [258]. Bu çalışmada, SLE hastalarıyla kontrol grubu, hipertansiyon ve diyabet açısından farklılık gösteriyordu. Hipertansiyon ve diyabetin endotel disfonksiyonuna etkisi ekarte edilmemişti. Bizim çalışmamızda ise risk

faktörleri açısından benzer SLE ve kontrol grubu arasında endotel fonksiyonları açısından belirgin farklılık izlendi. Alt grup analizinde majör risk faktörü olmayan SLE hastaları ile kontrol grubu arasında da farklılık olduğu belirlendi. Buna göre SLE hastalarında endotel disfonksiyonu vardır ve lupusun endotelde hasar oluşturarak aterosklerozun hızlanmasına önemli katkı yaptığı ileri sürülebilir. Kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir prediktör olan endotel disfonksiyonunun SLE hastalarında saptanması, bu hasta grubundaki yüksek KAH riskini göstermeye yardımcı olabilir. Ayrıca SLE hastalarında, endotel disfonksiyonu belirteci olan FMD ile hs-CRP düzeyi arasında anlamlı ilişki bulundu. Bu sonuca göre hs-CRP düzeyi yüksek SLE hastalarında, endotel disfonksiyonunun olduğu söylenebilir. Çalışmamızda Magadmi'nin çalışmasının aksine hastalık aktivitesi ile FMD arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Ancak Magadmi'nin çalışmasında aktif hastaların az sayıda olması nedeniyle ilişki tespit edilmiş olabilir. Serozit öyküsü olan hastalarda endotel disfonksiyonu daha fazla saptandı. Ayrıca kreatinin klirensindeki azalmanın da endotel disfonksiyonunu arttırabileceği görüldü. Bu sonuçlarla serozit öyküsü olan hastalarda ve böbrek fonksiyonu bozulan hastalarda aterosklerozun daha fazla gelişebileceği söylenebilir.

Lipid düşürücü tedavinin tüm hastalarda KAH ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [263]. Bizim çalışmamızda hipolipidemik ilaç kullanan 12 hasta ve kullanmayan 91 hasta arasında hs-CRP, SAA ve endotel disfonksiyonu açısından fark saptanmadı. Ancak hipolipidemik ilaç kullanan vaka sayısının az olması nedeniyle bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

SLE hastalarının hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde SLEDAI-2K sık kullanılan ve geçerliliği yaygın kabul gören bir skora metodu [150]. Aktif SLE'de ESH artışı gözlenirken, CRP'de serozit ve artrit hafif yükselme dışında aktif hastalık ile korelasyon pek görülmez. ESH ise hastalık aktivitesinin monitorizasyonunda kısmen yetersiz kalmaktadır. Bu çalışmada SLE hastalık aktivitesi, çalışma sırasındaki ve ortalama SLEDAI skorları ile belirlendiğinde, bu skorların hs-CRP, SAA ve fibrinojen düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Ayrıca hs-CRP ve SAA düzeyleri ile ESH, CRP, kompleman düzeyleri ve Anti-dsDNA titresi arasında pozitif ilişki saptandı. Bu sonuçlarla SLE hastalık

aktivitesinin saptanmasında hs-CRP, fibrinojen ve SAA düzeylerinin kullanılabilineceği ön görülebilir. Özellikle SLEDAI ile SAA düzeylerinin yüksek korelasyon göstermesi, SAA'nın hem hastalık aktivitesinin saptanmasında hem de monitorizasyonunda kullanılabilineceğini düşündürmektedir. Bu konu, uzun dönem takiplerle hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve SAA ile korelasyonlarının araştırılmasıyla aydınlatılabilir.

Sonuç olarak hs-CRP, SAA, fibrinojen düzeyleri ve endotel disfonksiyonu, SLE hastaları ile risk faktörü açısından benzer kontrol grupları karşılaştırıldığında belirgin olarak artmıştır. SLE hastalarındaki artmış KAH riski ve akselere aterosklerozun yansıtılması ve KAH riskinin monitorizasyonunda aynı parametrelerin önemi olabilir. Ayrıca SLEDAI skorları ile hs-CRP, SAA ve fibrinojen düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanması nedeniyle SLE hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde de bu parametreler kullanılabilir. Yeni tanı almış SLE hastalarında, takipte olan SLE hastalarına göre SAA düzeylerinde belirgin artış izlenmesi nedeniyle yeni tanı SLE hastalarının hastalık aktivitesinin süratli olarak kontrol altına alınmasının bu hastalardaki koroner arter hastalığı riskini azaltabileceği ileri sürülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Koroner arter hastalığı risk faktörü olarak etkinliği gösterilmiş belirteçler olan hs-CRP, SAA, fibrinojen düzeyleriyle endotel disfonksiyonu, SLE hastalarında kontrollere göre belirgin olarak artmıştır. Bu parametreleri etkileyen diyabet, hipertansiyon, sigara ve hiperkolesterolemi gibi komorbid durumlar açısından benzer kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da belirgin artış devam etmektedir. SLE hastalarında KAH gelişme riskinin belirlenmesinde fibrinojen, hs-CRP ve SAA düzeyleriyle ve endotel disfonksiyonu kullanışlı olabilir.
- SLE hastalarında hastalık aktivitesi ile ilişkili dislipoproteinemi bu çalışmada gösterilmiştir. Hastalık aktivitesine bağlı gelişen dislipoproteinemi ateroskleroz gelişimini hızlandırabilir.
- SLE hastalarında kontrollere göre artmış saptanan HDL düzeyleri, hastaların kullanmış oldukları klorokin veya hidroksiklorokine bağlı olabilir. HDL düzeylerindeki bu artış akselere ateroskleroz gelişimini azaltıcı bir rol oynayabilir.
- SLE'deki tromboza eğilim ile fibrinojen, hs-CRP, SAA ve FMD arasında ilişki, venöz tromboz ve antifosfolipid sendromu olan hasta sayısının az olması nedeniyle gösterilememiş olabilir. Daha fazla sayıda hasta ile tekrar çalışılması uygun olabilir.
- SLE hastalarında FMD ile hs-CRP düzeyi ilişkilidir. SLE hastalarında daha kolay bir yöntem olan hs-CRP düzeyinin bakılması, endotel disfonksiyonunun saptanmasında yardımcı olabilir.
- Endotel disfonksiyonu saptanan SLE hastalarında endotel disfonksiyonuna yönelik önerilen tedavilerin endotel disfonksiyonu üzerine etkisi KAH riskini azaltmada yardımcı olabilir. Bu konuda ileri çalışmalar gereklidir.
- Aktif SLE hastalarında hs-CRP, fibrinojen ve SAA düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulundu. Aktif SLE hastalarında bu parametrelerin yüksek oluşu, hastalık aktivitesinin ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığını gösterebilir.

- Yeni tanı almış hastalarla, takipte olan hastaların karşılaştırılması sonucu SAA düzeyinin belirgin farklılık göstermesi nedeniyle, hastalık aktivitesinin süratle kontrol altına alınması koroner arter hastalığı riskini azaltabilir.
- hs-CRP, fibrinojen ve SAA düzeyleri SLEDAI skoru ile koreledir ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanışlı olabilir.
- SLE tedavisi planlanırken yeni KAH risk faktörlerinin kullanımı ve takibi, SLE'deki KAH'a bağlı morbidite ve mortalitenin azalmasında katkıda bulunabilir. Bu konuda prospektif araştırmalar yapılması gereklidir.



7. KAYNAKLAR

1. Manzi S., Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus, Rheumatology, s.a. hochberg mc, smolen js, weinblatt me, weisman mh . Editor. 2003, Mosby. s. 1291-96.
2. McCarty D.J. ve ark., Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. Arthritis Rheum, 1995. 38(9): p. 1260-70.
3. Siegel M. ve S.L. Lee., The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum, 1973. 3(1): p. 1-54.
4. Fessel W.J., Systemic lupus erythematosus in the community. Incidence, prevalence, outcome, and first symptoms; the high prevalence in black women. Arch Intern Med, 1974. 134(6): p. 1027-35.
5. Uramoto K.M ve ark., Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. Arthritis Rheum, 1999. 42(1): p. 46-50.
6. Voss A., Green A. ve Junker P., Systemic lupus erythematosus in Denmark: clinical and epidemiological characterization of a county-based cohort. Scand J Rheumatol, 1998. 27(2): p. 98-105.
7. Stahl-Hallengren C. ve ark., Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. J Rheumatol, 2000. 27(3): p. 685-91.
8. Hopkinson N.D., Doherty M.ve Powell R.J., 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.
9. Petri M., Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002. 16(5): p. 847-58.
10. Samanta A. ve ark., High prevalence of systemic disease and mortality in Asian subjects with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis, 1991. 50(7): p. 490-2.
11. Symmons D.P., Frequency of lupus in people of African origin. Lupus, 1995. 4(3): p. 176-8.

12. Johnson A.E. ve ark., The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum*, 1995. 38(4): p. 551-8.
13. Petri M., Hopkins Lupus Cohort. 1999 update. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000. 26(2): p. 199-213, v.
14. Pisetsky D., Systemic lupus erythematosus A. Epidemiology, pathology and pathogenesis, in *Primer on the rheumatic diseases*, J.H. Klippel, Editor. 1997, Arthritis Foundation: Georgia, USA. p. 246-51.
15. Schur P.H., Genetics of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1995. 4(6): p. 425-37.
16. Atkinson J.P., Complement activation and complement receptors in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol*, 1986. 9(2-3): p. 179-94.
17. Clark M.R. ve ark., 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.
18. Enenkel B., Jung D. ve Frey J., Molecular basis of IgG Fc receptor III defect in a patient with systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol*, 1991. 21(3): p. 659-63.
19. Wu J. ve ark., A novel polymorphism of FcγRIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *J Clin Invest*, 1997. 100(5): p. 1059-70.
20. Mok C.C. ve Lau C.S., Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*, 2003. 56(7): p. 481-90.
21. Cervera R. ve ark., 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.
22. Formiga F. ve ark., Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. SLE Disease Activity Index. *Lupus*, 1999. 8(6): p. 462-5.
23. Lahita R.G. ve ark., Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1979. 22(11): p. 1195-8.

24. Bruce I.N. ve Laskin C.A., Sex hormones in systemic lupus erythematosus: a controversy for modern times. *J Rheumatol*, 1997. 24(8): p. 1461-3.
25. Sanchez-Guerrero J. ve ark., Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*, 1995. 122(6): p. 430-3.
26. Sanchez-Guerrero J. ve ark., Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997. 40(5): p. 804-8.
27. Ho C.T. ve ark., Late onset systemic lupus erythematosus in southern Chinese. *Ann Rheum Dis*, 1998. 57(7): p. 437-40.
28. Stoeber Z.M., Chiorazzi N. ve Lahita R.G., Regulation of the immune response by sex hormones. I. In vitro effects of estradiol and testosterone on pokeweed mitogen-induced human B cell differentiation. *J Immunol*, 1988. 141(1): p. 91-8.
29. Kanda N., Tsuchida T. ve Tamaki K., Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(2): p. 328-37.
30. Kanda N. ve Tamaki K., Estrogen enhances immunoglobulin production by human PBMCs. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. 103(2 Pt 1): p. 282-8.
31. Evans M.J. ve ark. Estrogen decreases in vitro apoptosis of peripheral blood mononuclear cells from women with normal menstrual cycles and decreases TNF-alpha production in SLE but not in normal cultures. *Clin Immunol Immunopathol*, 1997. 82(3): p. 258-62.
32. Rider V. ve ark., Gender differences in autoimmune diseases: estrogen increases calcineurin expression in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol*, 1998. 89(2): p. 171-80.
33. Wyle F.A. ve Kent J.R., Immunosuppression by sex steroid hormones. The effect upon PHA- and PPD-stimulated lymphocytes. *Clin Exp Immunol*, 1977. 27(3): p. 407-15.
34. McMurray R.W. ve ark., 17-beta-estradiol suppresses IL-2 and IL-2 receptor. *Cytokine*, 2001. 14(6): p. 324-33.

35. Rider V. ve ark., Estrogen increases CD40 ligand expression in T cells from women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 2001. 28(12): p. 2644-9.
36. Jungers P. ve ark., Low plasma androgens in women with active or quiescent systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1982. 25(4): p. 454-7.
37. Lahita R.G. ve ark., Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1987. 30(3): p. 241-8.
38. Ostendorf B. ve ark., Hyperprolactinemia in systemic lupus erythematosus? *Scand J Rheumatol*, 1996. 25(2): p. 97-102.
39. Hochberg M.C., Systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1990. 16(3): p. 617-39.
40. Tan E.M. ve ark., The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1982. 25(11): p. 1271-7.
41. Egner W., The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol*, 2000. 53(6): p. 424-32.
42. van Bruggen M.C. ve ark., Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 1997. 12(1): p. 57-66.
43. Vlahakos D. ve ark., Murine monoclonal anti-DNA antibodies penetrate cells, bind to nuclei, and induce glomerular proliferation and proteinuria in vivo. *J Am Soc Nephrol*, 1992. 2(8): p. 1345-54.
44. Hahn B.H., Antibodies to DNA. *N Engl J Med*, 1998. 338(19): p. 1359-68.
45. Ehrenstein M.R. ve ark., Human IgG anti-DNA antibodies deposit in kidneys and induce proteinuria in SCID mice. *Kidney Int*, 1995. 48(3): p. 705-11.
46. Clancy R. ve ark., Circulating activated endothelial cells in systemic lupus erythematosus: further evidence for diffuse vasculopathy. *Arthritis Rheum*, 2001. 44(5): p. 1203-8.
47. Foster M.H., Cizman B. ve Madaio M.P., Nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus: immunochemical properties, mechanisms of immune deposition, and genetic origins. *Lab Invest*, 1993. 69(5): p. 494-507.
48. Bootsma H. ve ark., Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1995. 345(8965): p. 1595-9.

49. Liossis S.N. ve ark., 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.
50. Linker-Israeli M. ve ark., Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol*, 1991. 147(1): p. 117-23.
51. Horwitz D.A. ve Garrett M.A., Lymphocyte reactivity to mitogens in subjects with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and scleroderma. *Clin Exp Immunol*, 1977. 27(1): p. 92-9.
52. Alcocer-Varela J. ve Alarcon-Segovia D., Decreased production of and response to interleukin-2 by cultured lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*, 1982. 69(6): p. 1388-92.
53. Warrington R.J., Interleukin-2 abnormalities in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. A role for overproduction of interleukin-2 in human autoimmunity? *J Rheumatol*, 1988. 15(4): p. 616-20.
54. Linker-Israeli M., Quismorio F.P. ve 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.
55. Lauwerys B.R. ve Houssiau F.A., Cytokines: clues to the pathogenesis of SLE. *Lupus*, 1998. 7(4): p. 211-3.
56. Garcia-Cozar F.J. ve ark., 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.
57. Llorente L. ve ark., 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.
58. Llorente L. ve ark., Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw*, 1993. 4(6): p. 421-7.

59. 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.
60. Liu T.F. ve Jones B.M., Impaired production of IL-12 in system lupus erythematosus. II: IL-12 production in vitro is correlated negatively with serum IL-10, positively with serum IFN-gamma and negatively with disease activity in SLE. *Cytokine*, 1998. 10(2): p. 148-53.
61. Herrmann M. ve ark., Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1998. 41(7): p. 1241-50.
62. Filaci G. ve ark., Impairment of CD8+ T suppressor cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol*, 2001. 166(10): p. 6452-7.
63. Sherer Y. ve Shoenfeld Y., Idiopathic network dysregulation: a common etiopathogenesis of diverse autoimmune diseases. *Appl Biochem Biotechnol*, 2000. 83(1-3): p. 155-62; discussion 297-313.
64. Korb L.C. ve Ahearn J.M., C1q 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.
65. Walport M.J., Davies K.A. ve Botto M., C1q and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology*, 1998. 199(2): p. 265-85.
66. Haseley L.A. ve ark., Antibodies to C1q in systemic lupus erythematosus: characteristics and relation to Fc gamma RIIA alleles. *Kidney Int*, 1997. 52(5): p. 1375-80.
67. Suzuki N. ve ark., Inhibition of Fas/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.
68. Casciola-Rosen L. ve ark., Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. *J Exp Med*, 1999. 190(6): p. 815-26.

69. Casciola-Rosen L. ve 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.
70. Herrmann M., Hagenhofer M. ve Kalden J.R., Retroviruses and systemic lupus erythematosus. *Immunol Rev*, 1996. 152: p. 145-56.
71. Pistiner M. ve ark., Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 1991. 21(1): p. 55-64.
72. Gladman D.D., Urowitz MB., *Systemic Lupus Erythematosus Clinical Features*, Rheumatology, s.a. hochberg mc, smolen js, weinblatt me, weisman mh . Editor. 2003, Mosby. p. 1359-72.
73. Swaak A.J. ve ark., Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology (Oxford)*, 1999. 38(10): p. 953-8.
74. Wysenbeek A.J. ve ark., Rash in systemic lupus erythematosus: prevalence and relation to cutaneous and non-cutaneous disease manifestations. *Ann Rheum Dis*, 1992. 51(6): p. 717-9.
75. Sontheimer R., Systemic Lupus Erythematosus and the skin, in *Systemic Lupus Erythematosus*, R. Lahita, Editor. 1992, Churchill Livingstone: New York. p. 657-681.
76. Callen J.P., Mucocutaneous changes in patients with lupus erythematosus. The relationship of these lesions to systemic disease. *Rheum Dis Clin North Am*, 1988. 14(1): p. 79-97.
77. David-Bajar K.M. ve ark., Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*, 1992. 99(3): p. 251-7.
78. Laman S.D. ve Provost T.T., Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1994. 20(1): p. 195-212.
79. Rihner M. and McGrath, Jr. H. Fluorescent light photosensitivity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1992. 35(8): p. 949-52.
80. Golan T.D. ve ark., Enhanced membrane binding of autoantibodies to cultured keratinocytes of systemic lupus erythematosus patients after ultraviolet B/ultraviolet A irradiation. *J Clin Invest*, 1992. 90(3): p. 1067-76.

81. Cronin M.E., Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1988. 14(1): p. 99-116.
82. Panush R.S. ve ark., 'Rhus' syndrome. *Arch Intern Med*, 1988. 148(7): p. 1633-6.
83. Brand C.A. ve ark., Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and phenotypic features. *Ann Rheum Dis*, 1992. 51(2): p. 173-6.
84. Reilly P.A. ve ark., Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1990. 17(6): p. 777-84.
85. Rahman P. ve ark., Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2001. 10(6): p. 418-23.
86. Golbus J. ve McCune W.J., Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*, 1994. 20(1): p. 213-42.
87. Pillemer S.R. ve ark., Lupus nephritis: association between serology and renal biopsy measures. *J Rheumatol*, 1988. 15(2): p. 284-8.
88. Laitman R.S. ve ark., Effect of long-term normalization of serum complement levels on the course of lupus nephritis. *Am J Med*, 1989. 87(2): p. 132-8.
89. Shemesh O. ve ark., Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*, 1985. 28(5): p. 830-8.
90. Boumpas D.T. ve ark., Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med*, 1995. 122(12): p. 940-50.
91. Ginzler E.M. ve ark., Hypertension increases the risk of renal deterioration in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1993. 20(10): p. 1694-700.
92. Jacobsen S. ve ark., Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine. *Scand J Rheumatol*, 1999. 28(5): p. 288-99.
93. Austin H.A. ve ark., Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int*, 1994. 45(2): p. 544-50.

94. Austin, H.A. ve ark., Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med*, 1983. 75(3): p. 382-91.
95. Nossent H.C. ve ark., Contribution of renal biopsy data in predicting outcome in lupus nephritis. Analysis of 116 patients. *Arthritis Rheum*, 1990. 33(7): p. 970-7.
96. Martin L. ve ark., Upper airway disease in systemic lupus erythematosus: a report of 4 cases and a review of the literature. *J Rheumatol*, 1992. 19(8): p. 1186-90.
97. Wiedemann H.P. ve Matthey R.A., Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imaging*, 1992. 7(2): p. 1-18.
98. Weinrib L., Sharma O.P. ve Quismorio, Jr.F.P., A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 1990. 20(1): p. 48-56.
99. Muller N.L. ve ark., Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology*, 1987. 165(3): p. 731-4.
100. Muller N.L. ve Miller R.R., Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease. Part 2. *Am Rev Respir Dis*, 1990. 142(6 Pt 1): p. 1440-8.
101. Wells A.U. ve ark., The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis*, 1993. 148(4 Pt 1): p. 1076-82.
102. Asherson R.A. ve Oakley C.M., Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1986. 13(1): p. 1-5.
103. Simonson J.S. ve ark., Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1989. 16(7): p. 918-25.
104. Sturfelt G. ve ark., Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)*, 1992. 71(4): p. 216-23.
105. Kahl L.E., The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus. Report of ten patients. *Arthritis Rheum*, 1992. 35(11): p. 1343-9.

106. Khamashta M.A. ve ark., Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1990. 335(8705): p. 1541-4.
107. Petri, M. ve ark., Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*, 1992. 71(5): p. 291-302.
108. Reveille J.D., Bartolucci A.ve Alarcon G.S., Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum*, 1990. 33(1): p. 37-48.
109. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(4): p. 599-608.
110. West S.G., Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1994. 20(1): p. 129-58.
111. Hanly J.G., Walsh N.M.ve Sangalang V., Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1992. 19(5): p. 732-41.
112. Amit M.ve ark., Headache in systemic lupus erythematosus and its relation to other disease manifestations. *Clin Exp Rheumatol*, 1999. 17(4): p. 467-70.
113. Kovacs J.A., Urowitz M.B.ve Gladman D.D., Dilemmas in neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1993. 19(4): p. 795-814.
114. Teh L.S. ve Isenberg D.A., Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. A reappraisal. *Arthritis Rheum*, 1994. 37(3): p. 307-15.
115. Hanly J.G. ve ark., Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1992. 19(4): p. 562-7.
116. Asherson R.A. ve ark., Recurrent stroke and multi-infarct dementia in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis*, 1987. 46(8): p. 605-11.
117. Sibbitt W.L., Jr., Sibbitt R.R.ve Brooks W.M., Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(10): p. 2026-38.

118. Kovacs J.A. ve ark., The use of single photon emission computerized tomography in neuropsychiatric SLE: a pilot study. *J Rheumatol*, 1995. 22(7): p. 1247-53.
119. Griffey R.H. ve ark., 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.
120. Burge S.M. ve ark., Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*, 1989. 121(6): p. 727-41.
121. Hoffman B.I. ve Katz W.A., The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 1980. 9(4): p. 237-47.
122. Reynolds J.C. ve ark., Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1982. 61(1): p. 25-32.
123. Mackay I.R., The hepatitis-lupus connection. *Semin Liver Dis*, 1991. 11(3): p. 234-40.
124. Hess E.V. ve Mongey A.B., Drug-related lupus. *Bull Rheum Dis*, 1991. 40(4): p. 1-8.
125. Mongey A.B. ve ark., Serologic evaluation of patients receiving procainamide. *Arthritis Rheum*, 1992. 35(2): p. 219-23.
126. Petri M., Howard D. ve Repke J., Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum*, 1991. 34(12): p. 1538-45.
127. Lockshin M.D., Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum*, 1989. 32(6): p. 665-70.
128. Urowitz M.B. ve ark., Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum*, 1993. 36(10): p. 1392-7.
129. Buyon J.P. ve ark., Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies. *Arthritis Rheum*, 1993. 36(9): p. 1263-73.

130. Lloyd W. ve Schur P.H., Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). *Medicine (Baltimore)*, 1981. 60(3): p. 208-17.
131. Reichlin M., ANA negative systemic lupus erythematosus sera revisited serologically. *Lupus*, 2000. 9(2): p. 116-9.
132. Hochberg M.C., Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1997. 40(9): p. 1725.
133. Williams H.J. 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.
134. Drenkard C. ve ark., Remission of systematic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 1996. 75(2): p. 88-98.
135. Swaak A.J. ve ark., Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus*, 2001. 10(1): p. 51-8.
136. Ward M.M. ve Studenski S., Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med*, 1992. 152(10): p. 2082-8.
137. Zonana-Nacach A. ve ark., Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*, 2000. 43(8): p. 1801-8.
138. Urowitz M.B. ve ark., Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years. *J Rheumatol*, 1997. 24(6): p. 1061-5.
139. Urowitz M.B. ve Gladman D.D., Evolving spectrum of mortality and morbidity in SLE. *Lupus*, 1999. 8(4): p. 253-5.
140. Trager J. ve Ward M.M., Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2001. 13(5): p. 345-51.
141. Iriya S.M. ve ark., Causes of death in patients with systemic lupus erythematosus in Sao Paulo, Brazil: a study of 113 autopsies. *Arch Intern Med*, 2001. 161(12): p. 1557.

142. Hellmann D.B., Petri M. ve Whiting-O'Keefe Q., Fatal infections in systemic lupus erythematosus: the role of opportunistic organisms. *Medicine (Baltimore)*, 1987. 66(5): p. 341-8.
143. Urowitz M.B. ve ark., The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 1976. 60(2): p. 221-5.
144. 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.
145. Abu-Shakra M. ve ark., Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol*, 1995. 22(7): p. 1265-70.
146. Chen H.W. ve Leonard D.A., Chloroquine inhibits cyclization of squalene oxide to lanosterol in mammalian cells. *J Biol Chem*, 1984. 259(13): p. 8156-62.
147. Gorgon C., Assessing disease activity and outcome in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology*, s.j. hochberg mc, weinblatt me, weisman mh, Editor. 2003, Mosby. p. 1389-93.
148. Isenberg D. ve Ramsey-Goldman R., Assessing patients with lupus: towards a drug responder index. *Rheumatology (Oxford)*, 1999. 38(11): p. 1045-9.
149. 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.
150. Gladman D.D., Ibanez D. ve Urowitz M.B., Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*, 2002. 29(2): p. 288-91.
151. Crofford L.J. ve ark., Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. *Arthritis Rheum*, 2000. 43(8): p. 1891-6.
152. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(9): p. 1785-96.

153. Aranow C, G.E., Treatment of constitutional symptoms, skin, joint, serositis, cardiopulmonary, hematologic and central nervous system manifestations, *Rheumatology*, s.j. hochberg mc, weinblatt me, weisman mh . Editor. 2003, Mosby. p. 1395-1404.
154. Wallace D., Severe Lupus, *Rheumatology*, s.j. hochberg mc, weinblatt me, weisman mh . Editor. 2003, Mosby. p. 1419-1426.
155. D'Cruz D. ve ark., Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol*, 1997. 15(3): p. 275-82.
156. Parke A.L. ve Rothfield N.F., Antimalarial drugs in pregnancy--the North American experience. *Lupus*, 1996. 5 Suppl 1: p. S67-9.
157. Oram J.F. ve ark., The effects of subfractions of high density lipoprotein on cholesterol efflux from cultured fibroblasts. Regulation of low density lipoprotein receptor activity. *J Biol Chem*, 1981. 256(16): p. 8348-56.
158. Petri M., Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus*, 1996. 5 Suppl 1: p. S16-22.
159. 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.
160. Ginzler E. ve ark., Long-term maintenance therapy with azathioprine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1975. 18(1): p. 27-34.
161. Contreras G. ve ark., Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2004. 350(10): p. 971-80.
162. Yocum D.E., Cyclosporine, FK-506, rapamycin, and other immunomodulators. *Rheum Dis Clin North Am*, 1996. 22(1): p. 133-54.
163. Jayne D., Stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2004. 17(2): p. 291-304.
164. Solsky M.A. ve Wallace D.J., New therapies in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2002. 16(2): p. 293-312.
165. Murray C.J. ve Lopez A.D., Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997. 349(9063): p. 1436-42.

166. Onat A. ve ark. Prevalence of coronary heart disease in Turkish adults. *Int J Cardiol*, 1993. 39(1): p. 23-31.
167. Onat A. ve ark. On Yıllık TEKHARF Çalışması Verilerine Göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevalansı Yüksek. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 2001. 29(1).
168. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999. 340(2): p. 115-26.
169. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993. 362(6423): p. 801-9.
170. Stary H.C. ve ark. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 1995. 92(5): p. 1355-74.
171. Albert C.M. ve ark. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*, 2002. 105(22): p. 2595-9.
172. Willerson J.T. ve Ridker P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, 2004. 109(21 Suppl 1): p. II2-10.
173. Moreno P.R. ve ark. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*, 1994. 90(2): p. 775-8.
174. Lefkowitz R.J. ve Willerson J.T. Prospects for cardiovascular research. *Jama*, 2001. 285(5): p. 581-7.
175. Libby P. ve Simon D.I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*, 2001. 103(13): p. 1718-20.
176. Libby P. ve Ridker P.M. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation*, 1999. 100(11): p. 1148-50.
177. Devaraj S., Xu D.Y. ve Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*, 2003. 107(3): p. 398-404.

178. Pasceri V., Willerson J.T. ve Yeh E.T. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000. 102(18): p. 2165-8.
179. Verma S. ve ark. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, 2002. 106(8): p. 913-9.
180. Schonbeck U. ve Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res*, 2001. 89(12): p. 1092-103.
181. Grundy S.M. ve ark. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*, 1999. 100(13): p. 1481-92.
182. <http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/risktmn.pdf>.
183. <http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/risktwom.pdf>.
184. Walker A.R. Cholesterol: how low is low enough? Effect of a given concentration depends on several factors. *Bmj*, 1999. 318(7182): p. 538-9.
185. Wood D. European and American recommendations for coronary heart disease prevention. *Eur Heart J*, 1998. 19 Suppl A: p. A12-9.
186. Grundy S.M. ve ark. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J*, 1990. 11(5): p. 462-71.
187. Ockene I.S. ve Miller N.H. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation*, 1997. 96(9): p. 3243-7.
188. Franklin S.S. ve ark. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*, 1999. 100(4): p. 354-60.
189. Grundy S.M. ve ark. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 1999. 100(10): p. 1134-46.
190. Fletcher G.F. ve ark. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health

- professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*, 1996. 94(4): p. 857-62.
191. Eckel R.H. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*, 1997. 96(9): p. 3248-50.
 192. Chobanian A.V. ve ark. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama*, 2003. 289(19): p. 2560-72.
 193. Myers R.H. ve ark. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J*, 1990. 120(4): p. 963-9.
 194. Grundy S.M. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 1998. 81(4A): p. 18B-25B.
 195. DeFronzo R.A. ve Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991. 14(3): p. 173-94.
 196. Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med*, 1997. 337(19): p. 1360-9.
 197. Ridker P.M. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attacks? *Ann Intern Med*, 1999. 130(11): p. 933-7.
 198. Dansky H.M. ve Fisher E.A. High-density lipoprotein and plaque regression: the good cholesterol gets even better. *Circulation*, 1999. 100(17): p. 1762-3.
 199. Arnesen E. ve ark. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol*, 1995. 24(4): p. 704-9.
 200. Perry I.J. ve ark. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*, 1995. 346(8987): p. 1395-8.
 201. Coull B.M. ve ark. Elevated plasma homocyst(e)ine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke*, 1990. 21(4): p. 572-6.

202. Alfthan G. ve ark. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis*, 1994. 106(1): p. 9-19.
203. Blann A.D. Endothelial cell damage and homocysteine. *Atherosclerosis*, 1992. 94(1): p. 89-91.
204. Schaefer E.J. ve ark. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Jama*, 1994. 271(13): p. 999-1003.
205. Cantin B. ve ark. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol*, 1998. 31(3): p. 519-25.
206. Ridker P.M., Hennekens C.H. ve Stampfer M.J. A prospective study of lipoprotein(a) and the risk of myocardial infarction. *Jama*, 1993. 270(18): p. 2195-9.
207. Bostom A.G. ve ark. Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *Jama*, 1996. 276(7): p. 544-8.
208. Rabbani L.E. ve Loscalzo J. Recent observations on the role of hemostatic determinants in the development of the atherothrombotic plaque. *Atherosclerosis*, 1994. 105(1): p. 1-7.
209. Meade T.W. ve ark. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet*, 1980. 1(8177): p. 1050-4.
210. Kannel W.B. ve ark. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Jama*, 1987. 258(9): p. 1183-6.
211. Folsom A.R. Epidemiology of fibrinogen. *Eur Heart J*, 1995. 16 Suppl A: p. 21-3; discussion 23-4.
212. Krobot K. ve ark. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990. *Arterioscler Thromb*, 1992. 12(7): p. 780-8.
213. Dotevall A., Johansson S. ve Wilhelmsen L. Association between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women. Results

- from the Goteborg MONICA survey 1985. *Ann Epidemiol*, 1994. 4(5): p. 369-74.
214. Koenig W. ve ark. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*, 1999. 99(2): p. 237-42.
 215. Ridker P.M. ve ark. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet*, 1998. 351(9096): p. 88-92.
 216. Ridker P.M. ve ark. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 2000. 101(15): p. 1767-72.
 217. Khovidhunkit W. ve ark. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis*, 2000. 181 Suppl 3: p. S462-72.
 218. Pepys M.B. ve Baltz M.L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol*, 1983. 34: p. 141-212.
 219. Torzewski M. ve ark. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20(9): p. 2094-9.
 220. Morrow D.A. ve ark. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol*, 1998. 31(7): p. 1460-5.
 221. Rohde L.E., Hennekens C.H. ve Ridker P.M. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol*, 1999. 84(9): p. 1018-22.
 222. Ridker P.M. ve ark. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, 2000. 342(12): p. 836-43.

223. Gabay C. ve Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999. 340(6): p. 448-54.
224. Uhlar C.M. ve Whitehead A.S. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem*, 1999. 265(2): p. 501-23.
225. Pussinen P.J. ve ark. Acute-phase HDL in phospholipid transfer protein (PLTP)-mediated HDL conversion. *Atherosclerosis*, 2001. 155(2): p. 297-305.
226. Banka C.L. ve ark. Serum amyloid A (SAA): influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. *J Lipid Res*, 1995. 36(5): p. 1058-65.
227. Malle E. ve De Beer F.C. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest*, 1996. 26(6): p. 427-35.
228. Poole S. ve ark. The first international standard for serum amyloid A protein (SAA). Evaluation in an international collaborative study. *J Immunol Methods*, 1998. 214(1-2): p. 1-10.
229. Gillmore J.D. ve ark. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet*, 2001. 358(9275): p. 24-9.
230. Johnson B.D. ve ark. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*, 2004. 109(6): p. 726-32.
231. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002. 420(6917): p. 868-74.
232. Landmesser U., Hornig B. ve Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*, 2004. 109(21 Suppl 1): p. II27-33.
233. De Caterina R. ve ark. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*, 1995. 96(1): p. 60-8.
234. Tsao P.S. ve ark. Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine. *Circulation*, 1994. 89(5): p. 2176-82.

235. Fichtlscherer S. ve ark. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2000. 102(9): p. 1000-6.
236. Vita J.A. ve ark. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*, 1990. 81(2): p. 491-7.
237. Davignon J. ve Ganz P., Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2004. 109(23 Suppl 1): p. III27-32.
238. Celermajer D.S. ve ark. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992. 340(8828): p. 1111-5.
239. Sorensen K.E. ve ark. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*, 1995. 74(3): p. 247-53.
240. Suwaidi J.A. ve ark. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*, 2000. 101(9): p. 948-54.
241. Petri M. ve ark. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 1992. 93(5): p. 513-9.
242. Bruce I.N., Gladman D.D. ve Urowitz M.B. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000. 26(2): p. 257-78.
243. Ward M.M. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(2): p. 338-46.
244. Jonsson H., Nived O. ve Sturfelt G., Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)*, 1989. 68(3): p. 141-50.
245. Abusamieh M. ve Ash J., Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus. *Cardiol Rev*, 2004. 12(5): p. 267-75.
246. Moder K.G., Miller T.D. ve Tazelaar H.D., Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc*, 1999. 74(3): p. 275-84.

247. Vaarala O. ve ark., Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation*, 1995. 91(1): p. 23-7.
248. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology*, 1993. 43(10): p. 2069-73.
249. Merrill J.T., Regulation of the vasculature: clues from lupus. *Curr Opin Rheumatol*, 2002. 14(5): p. 504-9.
250. Crow M.K. ve Kirou K.A., Regulation of CD40 ligand expression in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2001. 13(5): p. 361-9.
251. Salmon J.E. ve Roman M.J., Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implications for patient management. *Curr Opin Rheumatol*, 2001. 13(5): p. 341-4.
252. Bruce I.N. ve ark., Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(11): p. 3159-67.
253. Ilowite N.T. ve ark. Dyslipoproteinemia in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1988. 31(7): p. 859-63.
254. Borba E.F. ve Bonfa E., Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity, and anticardiolipin antibodies. *Lupus*, 1997. 6(6): p. 533-9.
255. Petri M. ve ark., Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med*, 1994. 96(3): p. 254-9.
256. Borba E.F. ve ark., Lipoprotein(a) levels in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1994. 21(2): p. 220-3.
257. Petri M. ve ark., Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1996. 348(9035): p. 1120-4.
258. El-Magadmi M. ve ark., Systemic lupus erythematosus: an independent risk factor for endothelial dysfunction in women. *Circulation*, 2004. 110(4): p. 399-404.

259. Esdaile J.M. ve ark., Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2001. 44(10): p. 2331-7.
260. Hulley S. ve ark., Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Jama*, 1998. 280(7): p. 605-13.
261. Pearson T.A. ve ark., Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003. 107(3): p. 499-511.
262. Anderson T.J. ve ark., Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 26(5): p. 1235-41.
263. Stein E.A., Managing dyslipidemia in the high-risk patient. *Am J Cardiol*, 2002. 89(5A): p. 50C-57C.