



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

**2003-2013 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN SİSTEMİK
LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI HASTALARIN KLİNİK,
TEDAVİ VE PROGRESYONLARININ 10 YILLIK
SÜREÇTE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mine NOKAY

Antalya, 2014



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

**2003-2013 YILLARI ARASINDA TAKİP EDİLEN SİSTEMİK
LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI HASTALARIN KLİNİK,
TEDAVİ VE PROGRESYONLARININ 10 YILLIK
SÜREÇTE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mine NOKAY

Tez Danışmanı: Prof.Dr. M. Ender TERZİOĞLU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Sayın Prof.Dr. M. Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın istatistiksel analizini yapmamda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Doç.Dr. Veli YAZISIZ'a,

Uzmanlık eğitim sürecinde klinik ve polikliniklerde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, yan dal uzman hekimlerimize, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize,

Hayatım boyunca desteğini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime,

Yaşamamın anlamı olan ve varlığıyla güç veren eşim Uzm. Dr. Ali Erhan NOKAY'a ve oğlum Efe'ye

Teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Sınıflandırma	3
2.4. Kompleman Sistemi ve Kazanılmış İmmun Sistem	5
2.4.1. Kompleman sistemi	5
2.4.2. Kazanılmış immün sistem	7
2.5. İmmunopatoloji	11
2.5.1. Karakteristik lezyonlar	11
2.6. Kompleman ve SLE	17
2.7. Kazanılmış İmmünite ve SLE	19
2.8. Otoantikörler	20
2.9. Genetik	22
2.10. Klinik Özellikler	23
2.10.1. Genel semptomlar	23
2.10.2. Bulgular	24
2.10.3. Laboratuvar bulguları	29
2.11. Hastalık Aktivitesi ve Son Durumun Değerlendirilmesi	30
2.12. Tedavi	31
2.12.1. Nefrit dışı organ tutulumunun tedavisi	31
2.12.2. Lupus nefrit tedavisi	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	41
4. BULGULAR	43

5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	57
7. ÖZET	58
8. ABSTRACT	60
9. KAYNAKLAR	62
10. EKLER	72
EK 1. SLEDAI	72

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: American College of Rheumatology
ANA	: Antinükleer antikorlar
Anti-TNF	: Anti Tumor Nekrozis Faktör
AZA	: Azatiopürin
BAFF	: B hücre aktivasyon faktörü
CRP	: C-reaktif protein
CsA	: Siklosporin A
CYC	: Siklofosfamid
FDA	: Food and Drug Administration
GK	: Glukokortikoid
HLA	: Human lökosit antijen
Ig	: İmmunglobulin
IRF5	: İnterferon düzenleyici faktör 5
ITGAM	: İntegrin alfa M
IV	: İntravenöz
IVIG	: İntravenöz immunoglobulin
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
MMF	: Miko fenolat mofetil
NSAİİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
PCNA	: Prolifere olan hücre nükleer antijeni
RTX	: Rituximab
SCLE	: Subakut kutanöz lupus eritematozus
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SLEDAİ	: Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi
SLICC	: The Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SSS	: Santral sinir sistemi
TLR	: Toll like reseptör
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura
TYK2	: Protein tirozin kinaz 2

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Class 3 ve 4 Lupus nefriti tedavi algoritması (ACR 2012 Lupus nefrit kılavuz önerisi)	39
2.2. Class 5 Lupus nefriti tedavi algoritması (ACR 2012 Lupus nefrit kılavuz önerisi)	40
4.1. 140 hastanın 120 ay içinde ortalama proteinüri düzeyi gösteren grafik	45
4.2. 48 aylık takip sürecinde hastaların C3 ve C4 düzeyi	45
4.3. 140 hastanın 120 aylık süreçte proteinüri düzeylerinin grafiğı	45
4.4. Remisyon indüksiyon - idame tedavileri ve yanıtları	49

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. SLICC 2012 Sınıflama Kriterleri	3
2.2. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003	14
2.3. Lupus nefriti için aktivite ve kroniklik indeksler	14
2.4. Lupus nefritinde renal biyopsi endikasyonları (ACR 2012 Lupus nefrit kılavuz önerisi)	27
2.5. SLE’de kortikosteroidler	32
4.1. Hastaların genel özellikleri	43
4.2. Hastaların polikliniğimizde kayıtlı bazal bulguları	44
4.3. Değişken ile 300 mg proteinüri	46
4.4. Lupus nefritli hastaların tedavi şeması	47
4.5. Lupus nefritli hastaların cinsiyet durumu ve biyopsi sonuçları	48
4.6. 1. remisyon indüksiyon tedavisi	48
4.7. Takiplerin tamamlanması ile elde edilen nihai sonuçlar	50
4.8. Nihai sonuç ve biyopsi sonucu ilişkisi	50
4.9. Renal biyopsi sonuçları ve uygulanan 1. remisyon indüksiyon tedavileri	50
4.10. 1. remisyon indüksiyon tedavisinde uygulanan medikasyonların etkinliğinin karşılaştırılması	51

1. GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), hücre çekirdek elemanlarına karşı antikor yapımı ile karakterize, çeşitli organların kapillerlerinde immun komplekslerin ve patojen otoantikorların birikmesiyle ortaya çıkan ve bunlara bağlı belirtilerle seyreden otoimmün sistemik bir hastalıktır. SLE yaklaşık insidansı 100.000’de 1 ila 10 arasındadır (1,2). SLE kadınlarda (özellikle doğurganlık çağında) daha sık görülmektedir. Genetik ve çevresel faktörler hastalığın başlangıcını ve klinik çeşitliliği oluşturmaktadır. Preklinik dönem semptomun olmadığı sadece otoantikor pozitifliğinin var olduğu dönemdir. Hastalığın seyrinde klinik ve komorbiditelerin geliştiği dönemler birbirini izler.

Multiorgan tutulum nedeniyle geniş bir klinik çeşitlilik görülmektedir. Birçok hasta göreceli iyilik dönemlerinin arasında alevlenmeler yaşar ancak kalıcı tam remisyonlar (tedavisiz yakınmalarının olmaması) ender görülür. Cilt, kas iskelet sistemi, kardiyopulmoner sistem, nörolojik sistem, hematolojik sistem, gastrointestinal sistem, renal sistem etkilenen alanlardır.

Hastalığın ilk 10 yılında en sık mortaliteye yol açan nedenlerin başında nefriti ve enfeksiyon olduğu için SLE’de genellikle en ciddi bulgu nefrittir. Tedavi planında organ tutulumlarının özellikle nefrit varlığının önemi büyüktür.

Tez çalışmamızda 2003-2013 yılları arasında polikliniğimize başvuran, SLE tanısı ile takibe alınan 140 hastanın demografik özellikleri, organ tutulumları, otoantikor paterni ve dilüsyon düzeyi, visitlerde saptanan laboratuvar bulguları ve verilen tedaviler değerlendirilmiş olup, tedavi değişikliklerinde hastalık aktivite indeksi (SLEDAİ) hesaplanmıştır. Lupus nefriti olarak takibe alınan hastalara uygulanan remisyon indüksiyon ve idame tedavileri analiz edilerek alınan yanıtlara tedaviler arasında üstünlük olup olmadığını değerlendirdik. İlk başvuruda nefrit tanısı olmayan ve takipte nefrit saptanan hastalar ile renal tutulumu olmayan hastaların ilk vizit değerleri karşılaştırılarak lupus nefriti tanısında erken belirteçleri saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Farklı klinik ve laboratuvar özellikleri ve değişken seyir ve prognoz ile karakterize; etyolojisi tam olarak bilinmeyen, sistemik otoimmün bir hastalıktır. İmmünolojik anormallikler B hücre hiperaktivitesine bağlıdır. Vital organlarda otoantikor ve immün kompleks birikimleri vardır.

2.2. Epidemiyoloji

SLE, her yaştaki kadınları etkileyebilen, en sık görülen otoimmün bozukluklardandır. Günümüzde ve geçtiğimiz yıllarda dünya çapında bilinirliği artmıştır. Hastalık sıklıkla doğurganlık dönemindeki kadınları etkilemektedir, bu yüzden morbidite ve mortalitede önemli ve uzun süreli etkisi olmaktadır.

İnsidans ve prevalanstaki değişiklikler ile ilişkili birçok genetik ve çevresel faktörler vardır. Bunlara cinsiyet, etnik köken, yaş, bölgesel farklılıklara bağlı güneşe maruz kalma eklenebilir. SLE yaklaşık insidansı 100.000’de 1 ila 10 arasındadır (1,2). Farklı toplumlar ve farklı etnik kökenlere sahip popülasyonlarda yapılan insidans ve prevalans çalışmaları, farklı sonuçlara neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde genel insidansın 100.000’de 1,6 ila 7,6 arasında olduğu düşünülmektedir (1,3). Avrupa, İngiltere, İzlanda, İsviçre ve İspanya’dan hasta gruplarında yapılan çalışmalarda 100.000’de 2,15 ila 4,8 arasında insidans oranı mevcuttur (4,5). Brezilya’nın tropikal bölgeleri gibi diğer bölgelerde ise 100.000’de 8,7 gibi oldukça artmış insidans oranları saptanmaktadır (6).

SLE kadınlarda daha sık görülür ve insidansın pik yaptığı dönem, doğurganlık dönemi olan 15-45 yaşlar arasındadır. Bunun östrojen hormonunun etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Özellikle doğurganlık çağındaki yetişkin kadınlar ile erkekler arasında görülme oranı 7:1 ile 15:1 arasındadır (7,8).

Geçtiğimiz 50 yılda SLE’de sağkalım oranı büyük oranda artmıştır. 1955’de 5 yıllık sağkalım oranı %50 iken, 1990’lardaki çalışmalarda %82-95 arasında bulundu (1,9,10). Bu artışın nedenleri; erken tanı, hafif seyreden hastalıkların

teşhis edilebilmesi, farmasötik ajanların birçok avantajı, hemodiyaliz veya nefritli hastalara organ transplantasyonu gibi ilerlemiş tekniklerdir. Buna rağmen SLE hastalarının mortalite oranı genel popülasyona göre üç ila beş kat daha fazladır. Morbidite ve mortaliteye sebep olan faktörler insidans ve prevalansı artıran faktörlerle hemen hemen aynı olup; etnik köken, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın şiddeti ve sosyoekonomik durum bunlardan bazılarıdır. Erken ölümler genellikle şiddetli hastalık belirtileri ile (renal, santral sinir sistemi, vaskülit, tromboz, infeksiyon), geç ölümler ise (miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay) hastalığın neden olduğu hasar ya da tedavi toksikasyonu nedeni ile ortaya çıkmaktadır (9).

2.3. Sınıflandırma

SLE multiorgan tutulumunun bulunduğu geniş bir klinik çeşitlilik gösteren ve tahmin edilemeyen bir klinik süreç izleyen, prototipik otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. SLE tanısında klinik bulgular ve laboratuvar bulgular mutlaka birlikte değerlendirilmelidir. Anamnezde otoimmün hastalık öyküsü ve ilaç kullanımı oldukça önemlidir.

American College of Rheumatology (ACR) 1997 kriterleri spesifitesi %95, sensitivitesi %75 (11-12) olmakla birlikte 11 kriterin 4'ünün öyküde belgelenmesi ile SLE tanısı konulmakta iken, The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 ile SLE tanı kriterleri revize edilmiştir. Yeni sınıflandırma kriterlerine göre tanı; 4 kriter varlığı (en az 1 klinik ve en az 1 immunolojik kriter olmalı) veya ANA (antinükleer antikorlar) ve/veya AntidsDNA pozitifliği varlığında biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefriti saptanması ile konulmaktadır.

Çizelge 2.1. SLICC 2012 sınıflama kriterleri.

Klinik Kriterler	İmmünolojik Kriterler
- Akut/subakut kutanöz Lupus - Lupus malar rash, büllöz lupus, toksik epidermal nekrolizis SLE varyantı, makülopapüler lupus rash, fotosensitif lupus rash (dermatomyozit dışlanmalı) - Kronik kutanöz lupus - Klasik diskoid lupus, hipertrofik lupus, lupus pannikülit, mukoza lupusu, LE tumidus, chillblains lupus, diskoid lupus/Liken planus overlap - Oral Ülser veya Nazal ülserler - Alopesi (Skarsız) - Sinovit (şişlik veya hassasiyet) - Serözit (plörit, perikardit) - Renal tutulum (proteinüri, hematüri) - Nörolojik tutulum - Nöbet, psikoz, m.multipleks, myelit, periferik/kranial nöropati, akut konfüzyon - Hemolitik anemi - Lökopeni veya lenfopeni - Trombositopeni	- ANA yüksekliği - Anti-ds DNA yüksekliği (ELİSA 2X lab referansı) - Anti-sm varlığı - Antifosfolipid antikor pozitifliği - Lupus antikoagulan pozitifliği - Yalancı pozitif RPR (Rapidly plasma reagin) - Antikardiyolipin pozitif (orta-yüksek düzey / IgA, IgM, IgG) - Anti β2GP-1 - Düşük kompleman seviyesi (C3, C4, CH 50) - Hemolitik anemi yokluğunda direkt coombs testi pozitifliği

2.4. Kompleman Sistemi ve Kazanılmış İmmun Sistem

2.4.1. Kompleman sistemi

Kompleman doku ve kanda bulunan, çözünür aktivasyon yolu proteinleri, membran bağımlı reseptörleri ve hem çözünür, hem de membran bağımlı düzenleyici proteinleri içeren, filogenetik olarak eski bir sistemdir (13). Kompleman sisteminin temel biyolojik rolleri: fagositozu, inflamatuvar olmayan yolla apoptotik süreçlerin sonucu ortaya çıkan self antijenlerin temizlenmesini, immün kompleks transportunu, hasarı takiben doku yenilenmesinin artırılmasını, doğal antikor havuzun şekillendirilmesini ve hasarlı dokuya otoinflamatuvar yanıtın yönlendirilmesini içermektedir (14,15,16).

Kompleman sistemi üç yolağın herhangi biri tarafından aktive edilir: klasik, alternatif ve lektin:

1. Klasik yolak direkt olarak immünglobulin (Ig) M, IgG, C-reaktif protein (CRP), beta amiloid fibriller, serum amiloid P veya Clq'yu direkt bağlayan mitokondriyal zar gibi doku hasarı ürünleri tarafından aktive edilir. İnsan antikorlarının kompleman bağlama potansiyeline göre sıralanması: IgM > IgG3 > IgG1 > IgG2 > IgG4 şeklindedir. IgA alternatif yolağı aktive ederken, IgE'nin herhangi bir yolak üzerine etkisi yoktur. Belirli bazı antikorlar C4 konvertazları stabilize eden “C4 nefritik faktörler” olarak tasarlanmıştır. Ayrıca bunlar klasik yolağın aktivasyonunu artırmaktadır.
2. Alternatif yolağın özel bir başlatıcıya ihtiyacı yoktur. Bunun yerine alternatif yolak devamlı “rölantide” çalışır (17). Tekrarlayıcı disakkaridler, endotoksin, IgA içeren immün kompleksler, C3 nefritik faktör otoantikoru ve bazı immünoglobulin hafif zincirleri gibi bazı maddeler alternatif yolağın aktivasyonunu artırmaktadır. Ayrıca bu üç yolda da biriken C3b faktör B'yi bağladığında ve C3 ile C5'in çok yüksek miktarda artmasıyla sonuçlanan alternatif yoldaki yarıлма olaylarının başlatılmasıyla bu yol “amplifikatör” halka olarak hizmet etmektedir.

3. Lektin yolağı bakteri ve virüs gibi yabancı organizmaların temizlenmesinde görev alan Kollektin ailesinden karbonhidrat bağlayıcı protein olan mannoz bağlayıcı lektin tarafından başlatılmaktadır (18). Lektin yolağı viral veya mikrobial patojenlerin yüzeyindeki tekrarlayıcı karbonhidratlara bağlanan mannoz bağlayıcı lektin veya alternatif olarak fikolinlerce başlatılır. Ek olarak lektin yolağı, iskemik endotelial hücrelerde ortaya çıkan protein sitokeratin veya romatoid artritli hastaların IgG molekülleri üzerindeki agalaktozil karbonhidratlarca aktive edilir.

Komplemanın etkisinin güçlü olması nedeni ile bu sistem yolağın çoğu aşamasında birçok inhibitörle sıkı kontrol altındadır (19). İnhibitör proteinler kompleman aktivitesini engellemek için bazı moleküler mekanizmaları kullanırlar; bunların arasında bir proteaz inhibitörü olarak etki yapan proteolitik yarılmamanın kofaktörünün ve/veya çok birimli enziminin rekabetçi inhibitörü olabilir veya kendisi bir proteaz olabilir. Bu kadar çok kontrol mekanizmasının bulunması veya toplanması nedeni ile kompleman sisteminin herhangi bir noktasında inhibitör ve aktivatör güçler dengededir.

Kompleman reseptörleri aktivasyon sürecinde ortaya çıkan (C3b veya C5a gibi) proteolitik yarıma ürünlerine yüksek afinite göstermektedir. Her biri C3'ün farklı parçasına bağlanma özelliği gösteren dört reseptör tanımlanmıştır (20,21,22). CR1 reseptörü eritrositler, polimorfonükleer lökositler, mononükleer fagositler, B hücreleri, bazı T hücreleri ve mezenşial fagositler üzerinde bulunur. CR1; C4 ve C3'ün başlangıç yıkım ürünleri olan C4b ve C3b'yi bağlar, bunlar kovalent şekilde hedeflere ve daha az olarak daha sonraki yıkım ürünleri olan iC3b ve iC4b'ye bağlanırlar. CR1, Clq için de bir reseptördür. CR1'in birkaç önemli fonksiyonu vardır. Örneğin, eritrositler üzerinde immun kompleks bağlama ve işlemede, B hücrelerinde aktivasyonu iletmede, fagositik bir reseptör olarak hareket ettiği nötrofil ve makrofajlarda önemlidir. CR2, iC3b'yi ve onun yıkım ürünü C3dg'yi bağlar. B hücreleri, epitel hücreleri, folliküler dendritik hücreler, timositler ve periferel T hücrelerinin bir kısmında bulunur.

CR2 ayrıca IgE üretimiyle ilgili immun düzenleyici bir molekül olan CD23 ile birlikte Epstein-Barrvirüsü için reseptördür. CR2, B hücrelerinin

aktivasyonunda ve immun komplekslerin lenfoid dokularda tuzaklanmasında önemlidir.

CR3 ve CR4, $\beta 2$ integrinler adlı reseptör grubunun üyesidirler. İki zincirden oluşurlar: değişken α ve ortak β zincirleri. Hem CR3 hem de CR4, C3 yıkım ürünü C3b'yi bağlar ve sabit doku makrofajları, polimorfonükleer lökositler ve folliküler dendritik hücrelerde bulunur. CR3 ve CR4 büyük ihtimalle immun kompleks bağlı C3'ün, eritrositte CR1-bağımlı işleminden sonra yıkılmasından sorumludur. $\beta 2$ integrinlerin ailesinin eksikliği, konağın savunmasının şiddetli hasarlanmasıyla, adheziv ve fagositik kapasitenin kaybı ile ilişkilidir.

2.4.2. Kazanılmış immun sistem

İmmun sistem, konak normal komponentleri olan moleküler yapıları mikrobiyal patojen komponentlerinden ayırt etme üzerine kurulmuştur. Self ve non self ayırımı hem doğal hem de kazanılmış mekanizmalar ile sağlanır. Doğal immun sistem patojen varlığını konağa bildirmek için mikrobiyal yapıları tanıyan reseptörleri kullanır. Kazanılmış immun sistem daha sonra mikrobiyal yapıları bağlayan hücreleri ve solubl faktörleri oluşturur, destrüksiyon ve/veya eliminasyon meydana getirir.

Kazanılmış immunité yanıt verme ve antijenlere karşı yavaş gelişen spesifik hafıza oluşturma yeteneğine sahiptir. T ve B lenfositler adaptif (kazanılmış) immunitéyi oluşturmaktadır.

T hücresi

T hücresi immun yanıtın en önemli regülatörüdür. Olgun T lenfositleri periferik kan lenfositlerinin %70-80'ini, torasik duktus lenfositlerinin %90'ını, lenf nodu hücrelerinin %30-40'ını ve dalak lenfoid hücrelerinin %20-30'unu oluşturur. Spesifik antijen reseptörlerinin kullanarak self, non self ayırımı yapar ve immun yanıtı uygun olarak şeflik eder. T hücre gelişimi timusta olur. Timus otoreaktif T hücrelerin elenmesi için en önemli kaynaktır. T hücre reseptörü olarak da bilinen T hücre üzerinde bulunan antijen reseptörü, klonal olarak dağılmış hücre yüzeyi heterodimeridir. Çoğunlukla $\alpha\beta$ zincir çiftinden oluşur, her zincir antijen spesifitesini tanıyan değişken bir bölge ve hidrofobik sekanslar içeren reseptörü T hücre yüzeyine bağlayan sabit bir bölge içerir. T hücre

reseptörü zincirinin değişken bölümü antijen –major histokompatibilite kompleksini (MHC) bağlayan tanımlayıcı belirleme bölgeleri içerir. T hücreleri, Human lökosit antijen (HLA) moleküllerince kodlanan MHC içeriğinde bulunan peptid antijen kompleksini tanır. MHC sınıf 1 ve sınıf 2 olarak iki tiptir. Sınıf 1 ve 2 moleküler bağlanma oluklarında uzanan peptidler farklı kaynaklarda gelir ve farklı işlenir ve farklı intrasellüler kompartmanlardaki MHC moleküllerine taşınırlar (23).

T hücre aktivasyonu için ilk şart T hücre reseptörü tarafından antijen tanınmasıdır ki bu olay anejriyi tetikler, sonraki aktivasyonlara dirençli yanıtız T hücreleri oluşturur. T hücre aktivasyonu T hücre yüzeyine eksprese olan ko-stimulatör moleküllerden yayılan ikinci bir sinyale ihtiyaç duyar. En güçlü ko-stimulatör sinyaller CD 28, CD 154 veya her ikisi T hücre yüzeyine bağlanınca ortaya çıkar. Aktive B hücreleri, dendritik hücreler ve makrofajların yüzeyinde eksprese olan CD40 proteini, CD154 için ligandır. CD 28 için ligandlar (CD 80, CD 86 ve bağlantılı proteinler) dendritik hücreler, monositler ve B hücreleri gibi antijen sunan hücrelerin yüzeyinde eksprese olurlar (24,25). T hücreleri ve antijen sunan hücrelerin arasındaki immun sinapsta çok sayıda reseptör ligand çiftleri, adezyon molekülleri ve sinyal kompleksleri organize biçimde sellüler aktivasyon için bir araya gelir (26,27). T hücre tetiklenmesi ile aktive olan sinyal yolları sonucu transkripsiyon faktörleri hedef genlerin regülatör bölgeleriyle etkileşimde bulunduğu yer olan hücre nükleosuna translokasyon olur (28).

T hücreleri aktiflendiği zaman farklı fonksiyonlar sergilerler. Hücre aracılı ya da humoral immun sisteme yardım sağlarlar, sitotoksik olabilirler veya diğer efektör hücrelerinin aktivitelerini inhibe edebilirler. CD 4+ helper hücreleri sitokin profillerine göre Th1 ve Th2 kategorilerine ayrılır. Th1 hücreler IL-2 ve IFN – γ sekrete ederler ve intrasellüler korunmayı sağlarlar. Th2 hücreler IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 üreterek hem parazitik infeksiyonların temizlenmesi için humoral immun yanıtı, hem de immunglobulin izotop değişimini desteklerler. Th1 ve Th2 gen transkripsiyonunu regüle eden biyokimyasal yollar da ayrıdır. CD 8+ sitotoksik T hücreleri sitokin sekrete edebilseler de ana fonsiyonları apoptotik hücre ölümünü indüklemektir. Regülatör T hücreleri olarak adlandırılan CD4+ T hücrelerinin bir alt grubudur ve IL-2 reseptörünün subüniti olan CD25'i

eksprese ederler. Regülatör T hücreleri efektör T hücre yanıtının aktivitesinin suprese edebilirler (29,30).

B hücresi

Olgun B hücreleri yaşam boyunca sürekli oluşan kemik iliği prekürsör hücrelerinden köken alırlar ve insan periferik kan lenfositlerinin %10-15'ini, dalak lenfositlerinin %50'sini, kemik iliği lenfositlerinin yaklaşık %10'unu oluştururlar. Ana fonksiyonu; plazma hücrelerine farklılaşmak ve antikor salgılamaktır.

B lenfosit gelişimi, antijen bağımsız ve antijen bağımlı olarak fazlara ayrılabilir. Antijen bağımsız B hücre gelişimi köken aldığı bölge olan (primer lenfoid organ olan) kemik iliğinde olur ve yüzey Ig'i oluşan olgun B hücresine kadar olan B hücre olgunlaşmasının bütün evrelerini kapsar. Antijen bağımlı B hücre olgunlaşması olgun B hücre yüzey Ig ile antijenin etkileşimi ile başlar; bellek B hücre indüksiyonuna ve Ig sınıf değişimine ve plazma hücresi oluşumuna yol açar. Antijen bağımlı evre sekonder lenfoid organ olan lenf nodu, dalak ve barsağın Peyer plaklarında meydana gelir (31).

B hücreleri yüzeylerinde, intramembran Ig molekülleri eksprese ederler ve bunlar T hücrelerinde tanımlanan reseptörlere benzer özellikli Ig ile ilişkili bir α ve β sinyal molekülü kompleksi halinde, antijen için B hücre reseptörü olarak fonksiyon görürler. B hücreleri B hücre yüzey Ig reseptörlerine bağlanan antijen yoluyla işlenmemiş bütün antijenleri tanıyabilir ve proliferere olabilir. Olgunlaşmamış B hücreleri, olgun B hücresine dönünce yüzey Ig M ile yüzey Ig D eksprese ederler ve bu aşamada sekonder lenfoid organlara göç ederler. Periferik lenfoid organların germinal merkezlerinde Ig sınıf değişimi meydana gelir. B hücresi üzerindeki CD40 ve T hücreleri üzerindeki CD40ligand, immun uyarıcı moleküller içinde önemli bir kostimülatör reseptör ligand çiftini oluşturur. CD40+B hücresi ve CD40 ligand+ T hücresi çiftleri bağlanır ve bu olay IL-4 transforme edici büyüme aktörü- β gibi T hücresi tarafından yapılan sitokinler aracılığıyla B hücresi Ig değişimine yönlendirir. Böylece yüksek afiniteli antikorlar Ig G, Ig A, Ig E salgılatırlar. IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 olgun B hücre proliferasyonu ve Ig salgılayan hücrelere farklılaşmasını sağlamakta sinerjik etki gösterir (31).

Tüm immunglobulinler iki ağır ve iki hafif zincirden oluşan temel yapıya sahiptir. Immunglobulin izotipi mevcut Ig ağır zinciri tarafından belirlenir.

Ig G: Toplam serum immunglobülinin yaklaşık %75-86'ini oluşturmaktadır. Dört Ig G alt grubu serumdaki seviyelerine göre numaralanır. Ig G1 en yüksek miktarda, Ig G4 en az miktarda saptanır. Alt gruplar makrofaj ve nötrofil Fc reseptörlerine bağlanma ve komplemanı aktive etme yeteneklerine göre klinik önem taşır. Ayrıca, bazı Ig G alt gruplarının selektif yetmezlikleri, hastanın bakteriyel infeksiyonlara aşırı duyarlı olduğu klinik sendromlara yol açar. Ig G antikorları, konakçının antijenle tekrar karşılaşmasından sonra sıklıkla en fazla yapılan antikorlardır (sekonder antikor yanıtı).

Ig M: Pentamer formda dolaşımda bulunur. İmmun yanıtta ortaya çıkan ilk immunglobülinidir (primer antikor yanıt) ve yenidoğanlar tarafından ilk yapılan antikor tipidir. Otoimmün hastalıklarda gözlenen immün komplekslerin önemli bir komponentidir. Örneğin, Ig G moleküllerine karşı Ig M antikorları (Romatoid faktör).

Ig A: Serum immunglobülinlerinin %7-15'ini oluşturur. Fakat sekresyonlardaki immunglobülinlerin hakim olanıdır. Komplemanı alternatif kompleman yoluyla fikse eder ve virüslerin solunum ve gastrointestinal epitelyal hücrelere bağlanmasını önleyerek güçlü antiviral etki gösterir.

Ig D: Serumda çok az miktarda bulunur ve Ig M ile birlikte B hücre yüzeyinde antijenler için majör bir reseptördür.

Ig E: Serumda çok düşük konsantrasyonlarda bulunur ve Fc bölgesi yoluyla mast hücreleri ve bazofillere bağlanarak, bu hücrelerin mücadeleye hazırlanmasında etkili majör immunglobülin sınıfıdır. Ig E molekülünün bazofil ve mast hücreleri yüzeyinde antijenle çapraz bağlanması, hemen oluşan aşırı duyarlılık yanıtının medyatörlerinin salınmasıyla sonuçlanır (31).

2.5. İmmunopatoloji

SLE aşırı otoantikor üretimi, immün kompleks oluşumu ve immünolojik doku hasarı ile karakterize prototipik bir immün kompleks hastalığıdır. Tüm organlarda doku patolojisi çeşitli anormal immünolojik mekanizmaları yansıtır, ancak lupuslu hastalardaki doku hasarı immünolojik olmayan işlemleri de yansıtabilir.

B hücre toleransında defektler, otoantijene spesifik T yardımcı hücreler ve intrinsik T hücre fonksiyon ve biyokimyasal düzensizlikleri gibi B hücre ve T hücre anomalileri, otoantikor üretimine yol açar (32). Bu otoantikorlardan en azından bazılarının üretimi, artmış nükleozom düzeyi (belki hızlanmış lenfosit apoptozisini yansıtan) ve anormal sitokin konsantrasyonları ile sürdürülür (33,34). Bu anormalliklerin toplamı, otoantikorların ve dolaşan immün komplekslerin dizisidir. Mononükleer fagosit fonksiyonu ve immün kompleks klirensindeki yetmezlikler birlikte ele alındığında, SLE immün kompleks aracılı immünopatogenezi anlamamızda kritik bir modeldir.

Hashimoto tiroiditi ve miyastenia gravis gibi oldukça yüksek organ spesifikliğı olan bazı otoimmün hastalıkların aksine, SLE birçok farklı organı sistemik şekilde etkiler ve organ spesifik değildir.

Otoantikor oluşumu, immunoglobulin birikimi ve dokuların mononükleer hücrelerle primer veya sekonder infiltrasyonu hastalığın kesinlikle ana özellikleridir. Antijen spesifik ve antijen nonspesifik immünolojik hedeflemenin her ikisi de önemli olabilir. Bu süreçler sonuçta, fibrinoid nekroz, hematoksin cisimcikleri, damar hasarı, derinin dermal epidermal bileşkesinin bozulması ve glomerülonefrit gibi geniş çapta patolojik bulgularla ortaya çıkar.

2.5.1. Karakteristik lezyonlar

- 1) Hematoksin cisimcikleri: Hematoksin cisimcikleri genellikle oval veya iğ şeklinde, boyutları sağlam bir hücreye yaklaşan bazofilik yapılardır. “LE cisimcikleri” olarak da bilinen hematoksin cisimcikleri, kromatin agregatlarına ve dejenere sitoplazmik organellere benzer ve epitelial hücre çekirdekleri ile in vitro oluşabilir (35). Biyokimyasal olarak, DNA ve immunoglobulin içermeleri (36), muhtemelen dejenere

edici nükleer materyal ile antinükleer antikorların etkileşimini yansıtmaktadır. En sık glomerüllerde ve endokardda tanımlanmalarına rağmen, ölü hücrelerden türeyen hematoksinin cisimcikleri herhangi bir organda görülebilirler. Sadece az sayıda biyopsi örneğinde bulunurlar, fakat SLE için yüksek derecede belirleyicidirler.

- 2) Libman-Sacks endokarditi: Otopside, SLE'li hastaların çoğunluğunda Libman-Sacks endokarditi olarak da bilinen nonbakteriyel verrüköz endokardit vardır. Kabaca bakıldığında, bu küçük gevrek vejetasyonlar özellikle kapağın serbest kenarında ve sıklıkla çok sayıda bulunurlar. En sık etkilenen mitral kapaktır, fakat diğer kapaklarda, chordae tendineae'da ve endokardiumda da verrükalar (siğil gibi çıkıntılar) bulunabilir. Mikroskopik olarak, verrükalar proteinimsi birikimler, trombosit trombüsleri ve nekrotik hücre atıkları çerçevesinde mononükleer hücreler içerir. Antifosfolipid antikorlarla ilişkili valvüler lezyonların görülmesi verrüköz endokardit patogenezi ile ilgili ilginç yorumlara yol açmıştır; fakat primer antifosfolipid sendromunda valvüler anormallikler, valvüler kalınlaşmanın olması ancak vejetasyonların olmaması ile farklı görünmektedir (37,38). Verrüköz endokardit için, dolaşımdaki immun komplekslerin valvüler yüzeye yapışabilmeleri olasıdır ve ilk endokardiyal hasara katkıda bulunup fibrin ile trombosit birikimi için bir başlangıç noktası oluşturur.
- 3) Kutanöz immunopatoloji: Deri lezyonlarının patolojisi SLE'nin temel patofizyolojik mekanizmalarını gösterir: immun kompleks oluşumu ve takiben doku hasarı, akut vasküler ve perivasküler inflamasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenir. Hemen hemen tüm olgularda, kutanöz lezyon bölgesinde dermal-epidermal bileşkede immunoglobulin (IgG, IgA, ve IgM) birikimi ve klasik ve alternatif yollardan kompleman bileşenleri gözlenir. Bazal keratinositlerde, kan damarları ve dermal eklerin etrafında T hücre tarafından devam ettirilen hasar ve inflamasyon vardır. Eritrositlerin damar dışına çıkmasıyla birlikte, tüm SLE deri lezyonlarında üst dermiste ödem bulunabilir.

Lupus deri lezyonlarının daha az yaygın tiplerinde histolojik tablo biraz daha farklıdır. Büllöz SLE’de, vakuoler dejenerasyon görülmeden, ancak dermal papillalarda inflamatuvar infiltratla birlikte (çoğunlukla nötrofiller) subepidermal büller vardır. Lupus profundus’ta veya lupus eritematosus pannikülitis’te derin dermal ve subkutan bölgede nodüller vardır. Epidermisteki lezyonlara nodül oluşumu eşlik edebilir veya etmeyebilir (32).

Sistemik hastalığı olan hastaların çoğunluğunda immunofluoresan ile incelemede klinik olarak normal ve güneşe maruz kalmamış deride, kutanöz lezyon bölgesine benzer şekilde dermal-epidermal bileşkede Ig birikim görülebilir.

- 4) Vasküler immunopatoloji: SLE’de birkaç tip vasküler lezyon görülebilir. En yaygın lezyon, küçük arterlerin ve arteriollerin duvarlarında immun kompleks birikimidir (39). Bazı durumlarda, vasküler immun birikimler beraberinde inflamatuvar yanıt olmadan görülürler ve sadece immunofluoresan ve elektron mikroskopi ile gösterilebilirler. Diğerlerinde, vasküler immun birikimler perivasküler mononükleer lökosit infiltrasyonu ile birliktedir.

SLE’de görülen nekrotizan vaskülit, mikroskopik polianjiitis veya Wegener granülomatosis vaskülitinden damar duvarında immun birikimlerin varlığı ve nötrofil sitoplazmik antikorlarının yokluğu ile ayırt edilir.

SLE’de trombotik mikroanjiyopati lezyonları, morfolojik olarak hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpurada görülenlerden ayırt edilemez. Antikardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanı veya her ikisinin de bulunduğu hastalarda trombotik mikroanjiyopati görülebilir. Bu lezyonlar vasküler immun birikimler olmayan, akut veya organize olabilen intraluminal fibrin trombüsleri ile karakterizedir.

- 5) Renal immunopatoloji: “Lupus nefriti” olarak adlandırılan SLE’nin renal bulguları oldukça heterojendir (40). Dört renal kompartmanın tümü (glomerüller, tübüller, interstisyum ve kan damarları) etkilenebilir. IgG

hemen hemen hepsinde (>%98) görülür ve genellikle yoğunluk bakımından baskındır. Beraberinde IgM ve IgA birikimleri de yaygındır. C1, C3 komplemanları ve properdin birikimi olguların çoğunda gösterilebilir ve bu durum hem klasik hem de alternatif kompleman yollarının aktivasyonu ile uyumludur.

International Society of Nephrology/Renal Pathology Society sınıflandırmasının yaygın olarak kullanılması, biyopsi yorumlarının birlikteliğini ve tekrarlanabilirliğini ilerletmiş; tedaviyi ve prognozu hedefleyen kliniko-patolojik çalışmalar için gerekli standardize isimlendirme sağlanmıştır. Tübüler, interstisyel ve vasküler lezyonlar lupus nefritinde yaygın olmasına ve hastalığın genel ağırlığına, aktivite ve kronikliğine önemli derecede katkıda bulunmaktadır.

Çizelge 2.2. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society 2003.

SINIF	TANIMLAMA
CLASS I	Minimal mezengial lupus nefriti
CLASS II	Mezengial proliferatif lupus nefriti
CLASS III	Fokal lupus nefriti (<%50 glomerül) III (A): aktif lezyon III (A/C): aktif ve kronik lezyon III (C): kronik lezyon
CLASS IV	Diffüz segmental (IV-S) veya global (IV-G) lupus nefriti (>%50 glomerül) IV (A): aktif lezyon IV (A/C): aktif ve kronik lezyonlar IV (C): kronik lezyonlar
CLASS V	Membranöz lupus nefriti
CLASS VI	İlerlemiş sklerozan lupus nefriti (glomerüllerde %90 global skleroz)

Çizelge 2.3. Lupus nefriti için aktivite ve kroniklik indeksler.

	Aktivite	Kroniklik
Glomerüler lezyonlar	Proliferasyon Nekroz/Karyoreksis Hyalin trombüs Sellüler kresentler Lökositik eksuda	Sklerotik glomerül Fibröz kresentler
Tübülointerstisyel lezyonlar	Mononükleer hücre infiltrasyonu	Tübüler atrofi İnterstisyel fibrozis

Class I ve II'de glomerüler hastalık mezangiyuma sınırlıdır (Mezangial birikimler class I ve II'nin tanımlayıcı özellikleridir). Class I'de glomerüler mezangium normosellülerdir; ancak, mezangiyuma sınırlı immun birikimler immunflorasan mikroskopi ve elektron mikroskopi ile saptanabilir. Class II'de bu saf mezangial immun birikimlere mezangial proliferasyon eşlik eder (3 mm kalınlıkta histolojik kesitlerde değerlendirildiğinde mezangial alanlarda vasküler kutuptan uzak en az üç mezangial hücre varlığı ile tanımlanır).

Hem class III, hem de class IV lupus nefriti subendotelyal ve mezangial birikimler gösterir. Class III lupus nefriti fokal, esas olarak segmenter, glomerüllerin %50'sinden azını etkileyen endokapiller proliferatif glomerülonefritten oluşur. Class IV (diffüz) lupus nefritinin class III'den ayrılması; endokapiller proliferasyon ile glomerüllerin %50'sinden fazlasının etkilenmesi temeline dayanır. Tipik olarak, class IV'te endokapiller proliferasyon nispeten diffüz ve globaldir (IV-G). Bununla birlikte, bazı class IV olgularda diffüz segmenter dağılım görülebilir (IV-S) (41).

Aktif class III ve class IV lupus nefritinin yaygın ışık mikroskopi özellikleri içinde kablo sargısı (wire loop) görünümü veren subendotelyal birikimler, hiyalen trombüsler, nekrozlar, hematoksilin cisimcikleri ve kresent (aktif lupus nefriti özelliğidir) vardır. Subendotelyal immun birikimler aktif class III ve IV lupus nefriti için olmazsa olmaz ve tipik olarak endokapiller proliferasyon dağılımında immunfloresan ve elektron mikroskopi ile saptanır.

Membranöz lupus nefriti (Class V) çeşitli subepitelyal elektron dens birikimlerin sonucu olarak bazal membran dikensi çıkıntıları ile ayrılan glomerül kapiller duvarlarında diffüz kalınlaşma ile karakterizedir. Bu lezyon genellikle mezangial hipersellülarite ve mezangial immun birikim zemininde görülür. Dağılmış subepitelyal birikimler class III ve class IV lupus nefritinde de görülebileceği için, membranöz lupus nefriti tanımı subepitelyal birikimleri baskın olan olgular için saklanmalıdır.

Class VI lupus nefriti son evredir ve skarlı glomerüller mevcuttur.

Prognoz, lupus nefriti sınıfı ve aktivite-kronisite ölçütleri ile uyum gösterir. Lupus nefritinde aktivite ve kronisite derecesini kantifiye etme çabaları, aktif lezyonların tedaviye çok daha uyumlu olduğu, fakat kronik lezyonların büyük çapta geri dönüşümsüz olması nedeniyledir.

- 6) Santral sinir sistemi immunopatolojisi: SLE'de santral sinir sistemi tutulumu farklı klinik ve morfolojik bulgular gösterebilir. Nörolojik tutulum SLE'nin immünopatolojik bozukluğuna atfedilebilir; ancak ilaç etkileri (steroidler gibi), hipertansiyon ve immunsupresif tedavi altında komplikasyon olarak gelişen infeksiyon ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

'Lupus serebriti' terimi genel tıbbi deyimde SLE'nin beyindeki patolojik bulgularını tanımlamak için kullanılmasına rağmen, beyin etkileniminin çoğu gerçekte vasküler lezyonlara bağlıdır (42). Vasküler patolojinin %70'inden fazlasının küçük intrakraniyal damarlarda, beraberinde endotelial proliferasyon ve perivasküler inflamasyon olsun ya da olmasın, trombotik lezyonlara atfedilebileceği bilinmektedir (43). Trombotik vaskülopatisi olan çoğu hastada beraberinde antikardiyolipin antikorları veya antifosfolipid antikorları mevcuttur ve damar duvarlarında immun kompleks birikimi yoktur. Lupus vasküler lezyonlarına (ister inflamatuvar, ister trombotik ya da tromboembolik tabiatla olsun) sekonder görülen parankimal hasar, genellikle mikro ya da makro infarktüs şeklini alır. İntrakranial hemoraji, antikardiyolipin/ antifosfolipid antikor sendromu, immun trombositopenik purpura veya trombotik trombositopenik purpura çerçevesinde gelişen trombositopeni veya hipotrombinemiye bağlı kanama eğiliminden de kaynaklanabilir.

Damarlardan kaynaklanmayan santral sinir sistemi hastalığı daha az yaygındır ve daha az anlaşılabilmiştir. Çoğu olguda tanımlanabilir patolojik bir lezyon yoktur. Antinöronal ve antigliyal antikorların olası rolü ileri sürülmüştür. Bu antikorların bazıları nörofilamentler veya beyin sinaptik plazma membran antijenleri için özgünlük gösterdiği, insan nöronal hücre soyu kültürlerinde komplemana bağımlı sitotoksiste

alışmaları ile gösterilmiştir. Antilenfosit antikorlarının bir alt grubunun da nöronlarla çapraz reaksiyona girdiği gösterilmiştir.

- 7) Kardiyopulmoner immunopatoloji: Akciğer parankimi, endokard, miyokard ve plevroperikardiyal membranlarda patolojik değişiklikler görülebilir (44,45). Lupus akciğerinde, intraalveoler kanama ile tipik immunoglobulin ve kompleman birikimi, böbrek ve diğer organlardakine benzeyen, immun aracılı hasar mekanizmalarını desteklemektedir.

Lupus için karakteristik olan, non-bakteriyel verrüköz endokardit oluşumunda otoantikorlar ve immun komplekslerin etkisi düşünülmektedir. Post-mortem serilerde perikardit (hastada semptom olsa da olmasa da) yaygın olarak görülür. Morfoloji fibrinöz eksuda varken, mikroskopik incelemedem ve fibrinoid nekrozla birlikte perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu saptanır. IgG için immunofloresan incelemede granüler patern, immun kompleks birikimi ile uyumludur.

2.6. Kompleman ve SLE

SLE'de, kompleman klasik yolağın komponentlerinin hem kalıtımsal hem de edinsel anormallikleri tarif edilmiştir (14,46). Kompleman döngüsünün erken bileşenlerinin (Clq, C1r/C1s, C4 ve C2) homozigot eksiklikleri sıkça SLE ile bağdaştırılır. Böyle bir eksikliğin inflamatuvar yanıtı azaltacağı düşünülse de, bunun tam tersi olmaktadır. Aslında Clq'nun tam eksikliği bulunan hastalar, ağır glomerülonefrit ve tipik antikorlar açısından SLE'ye en çok benzeyen gruptur (14).

Kompleman aktivasyonunun klasik yolağının erken bileşenlerinin eksikliğinin SLE'yi ortaya çıkarmasının gözlenmesi, patojenik mekanizmalar açısından iki ana hipoteze yol açmıştır. Bunlardan ilki; bu eksikliklerin immun kompleksleri opsonize etme, taşıma ve çözme yeteneklerinin azalması hipotezidir (47). Bu yetersizlik bir döngü oluşturarak immun komplekslerin dokularda birikerek inflamasyon oluşturmasına ve uzun süreçte doku hasarıyla sonuçlanan SLE'nin ortaya ıkmasınanc olabilir. Alternatif olarak yeni geliştirilen başka

bir hipotez de, otoimmunitenin ortaya çıkış sebebini çekirdek parçalarını içeren apoptotik cisimlerin temizlenememesi, kendine olan toleransta çökmeye neden olarak SLE'nin ortaya çıkışına sebep olacağını düşündürmektedir (14).

Kompleman sisteminin lupus böbrek hasarından sorumlu olduğunun göstergesi, lupus glomerülonefritinin birçok şeklinde glomerüller, tübüller, intersisyum ve idrarda kompleman aktivasyon parçalarının tespit edilmesidir (48).

SLE'de eritrositler üzerinde CR1 düzeyleri düşüktür (48). Bunun nedeni SLE'li hastalarda transfüzyondan sonra zamanla yüksek CR1 düzeyleri bulunan normal eritrositlerin CR1 seviye düşüklüğünü edinmesidir; bunun muhtemel nedeni, eritrositler üzerindeki CR1-immun kompleks bileşiminin fagositler tarafından karaciğerde alınması sonucu CR1'in de eritrositten soyulması olabilir. Böylece kompleman sistemindeki genetik eksiklikler üzerine binen edinisel eksiklikler, devamlı kompleks oluşumuna ve dokularda anormal birikime yol açmaktadır.

Normal deride belli bir miktarda kompleman komponentleri vardır. Bunların arasında, C3, faktör B, DAF, CR1 ve CR2 vardır (49). Genel olarak diğer doku alanlarındakine benzer şekilde antikor-aracılı cilt hastalıklarında kompleman önemli proinflamatuvar bir rol oynar (50). Ek olarak SLE'li hastalarda lupus band testi sıklıkla dermal-epidermal bileşkede immunoglobulinlerin yanında C3 depolanmasını da göstermektedir (51).

Kompleman sistemi akut miyokard iskemisinin iskemik ve nekrotik fazları sırasında aktive olmaktadır ve birçok çalışma doku hasarını teşvik etmedeki rolünü desteklemektedir. Ayrıca, infarktüs nedeni ile doku hasarının aktive olmasına ek olarak, saflaştırılmış rekombinant C5a'nın da miyokard disfonksiyonuna neden olduğu bulunmuştur (52). Bu nedenle, komplemanın sistemik aktivasyonu sırasında da miyokardı etkileme potansiyeli vardır. Bunlardan dolayı bazı SLE hastalarında aterosklerozun hızlanması, kronik kompleman aktivasyonuna sekonder olabileceği veya bu nedenle kötüleşebileceği varsayılabilir.

Akciğer, vasküler oklüzyonu takiben ya lokal ya da sistemik sepsis veya iskemi/nekroz nedeni ile oluşan kompleman aktivasyonuna özellikle duyarlıdır.

C5a tarafından aktive edilen nötrofiller akciğer kılcal damar yatağındaki endotele çökerek veya bağlanarak geçici pulmoner disfonksiyona neden olurlar.

Kompleman, SLE’li hastalarda hem intravasküler hem de Fc reseptörleri ile birlikte ekstrasvasküler hemolitik anemide önemli bir rol oynar (53). Ek olarak, komplemanın in vivo platelet fonksiyonuna önemli etkileri vardır (54), çünkü özellikle kompleman aktivasyon fragmanları plateletleri doğrudan aktive eder. Bu muhtemelen mikrovasküler tromboz ve nötrofilik vaskülit ile karakterize klinik durumlarda kritik şekilde önemli bir rol oynar.

Birçok çalışma santral sinir sistemi (SSS) astrosit ve mikroglial hücrelerinin, hepsinin olmamakla birlikte çoğunun, kompleman aktivasyonu yapıcı ve düzenleyici proteinleri sentezleyip salgıladığını göstermiştir (55). CR1, CR3 ve C5aR’de bunların arasındadır.

2.7. Kazanılmış İmmunité ve SLE

Düşük T hücresi sayısı, T hücresi alt küme oranlarında değişiklikler, kutanöz anerji, antijenlere yanıtta ve allojenik karışımli lenfosit reaksiyonlarında otolog bozuk T hücresi proliferasyonu, IL-2’nin bozuk salgılanması, IL-2 reseptörlerinin bozuk ifadesi, düşük doğal katil hücre aktivitesi, düşük antikor bağımlı sellüler sitotoksiste, artmış interferon ve IL-10 üretimi, bozuk T hücresi capping’i, değişken T supresör hücre işlevi, artmış CD40 ligandı ifadesi, in vitro spontan apoptozis görülen T hücre fonksiyon anormallikleridir.

SLE’de B lenfosit fonksiyonu, en basit şekilde hiperaktif olarak nitelenir. Yüksek oranda periferel kan B hücreleri morfolojik kriterlerle aktive edilir, in vitro SLE B hücreleri çoğalı ve aniden geleneksel mitojenlerin ilavesi olmadan antikor salgılayan hücelere farklılaşır. Özetle aktive edilmiş hücre morfolojisi, spontan proliferasyon ve antikor salgılanması, tanımlanmış sınırlı bir grup intrasellüler otoantijene özgü poliklonal immunglobülinler ve yüksek düzeyde antikor salgılanması, T hücresi kökenli büyüme ve differansiyasyon etkenlerine artmış yanıt B lenfosit anormalliklerindendir.

2.8. Otoantikokorlar

Otoantikokorlar, aynı türde ya da bireyde mevcut olan antijenlere (otoantijen) birleşme bölgeleri ile bağlanan immunoglobülinlerdir. İntrasellüler antijenlere karşı oluşan serum otoantikokorlarının saptanması SLE'nin tanısı için vazgeçilmezdir. Antikokorun spesifisitesi ağır (VH) ve hafif (V1) zincirlerin değişken bölgeleri tarafından aktarılır; bununla birlikte, biyolojik özellikler (örn., kompleman fiksasyonu, Fc reseptörlerine bağlanma) ağır zincirin sabit bölgesi (CH) tarafından aktarılır. Bu biyolojik etkiler immunoglobülin izotipi (IgG, IgM, IgA, IgD, IgE) ve alt sınıf/izotipe (IgG1-4, IgA1-2) bağımlıdır.

Bir antikokorun önemli özellikleri, sınıfı, valansı, titresi, klonalitesi ve affinitesidir. IgM antikokorları primer immun yanıtta rol alırlar; pentavalan ve düşük affinitelidirler (bu nedenle daha çok nonspesifik bağlanma eğilimindedirler). Buna karşı, bivalan IgG antikokorları sekonder immunizasyona benzer ve persistan antijen stimülasyonunu gösterirler. Bu antikokorlar genellikle yüksek affiniteli olup; antijene bağlandıktan sonra agaroz jelde presipitin çizgisi oluştururlar (immunodifüzyon ve karşıt immünelektroforez yöntemi). Bu tür antikokorlar hem multisistemik hem de organa spesifik otoimmun hastalıklarda baskın olarak görülürler.

SLE'deki otoantikokorlar IgG yapısında olup, daha az oranda IgM ve IgA izotiplerindedirler (56,57). Otoantikokorlar primer olarak nükleik asitleri, proteinleri ve nükleoprotein komplekslerini hedef alırlar ve ANA olarak adlandırılırlar. ANA birçok nükleer yapıyı antijen olarak tanır ve hastalarda prevalansı %98'dir. En iyi tarama testidir.

Anti-dsDNA: SLE hastalarının yaklaşık %70'inde anti-dsDNA antikokoru vardır ve antijen olarak çift sarmal DNA'yı tanır. En güçlü ilişkiye sahip klinik durum nefrittir. Ayrıca hastalık aktivitesi ve vaskülit ile ilişki gösterir. Pek çok kanıt DNA-anti dsDNA immun komplekslerinin lupus nefritinin patogenezindeki rolünü desteklemektedir. Bunlar; plazmada bulunan serbest DNA'lar, immun kompleks oluşumunu yansıtan serum anti dsDNA ve kompleman konsantrasyonlarında değişiklikler ve böbreklerde anti dsDNA antikokorlarının saptanmasıdır (58).

Antihiston ve antinükleozom: Hastaların %70'inde gözlenir. DNA ile ilişkili histonlar, nükleozom ve kromatin yapıyı tanırlar. İlaça bağlı lupus hastalığında idiopatik durumdan daha fazla pozitiflik görülmektedir. Antihiston antikorları juvenil romatoid artrit ve sistemik skleroz gibi hastalıklarda da saptanmaktadır.

Anti-Ku (nükleer faktör IV): Ku, 70kDa ve 86kDa'luk iki proteinden oluşan bir heterodimerdir. dsDNA'nın terminal bölgelerine bağlanarak DNA tamiri, replikasyonu ve rekombinasyonunda görev alır (59). Anti-Ku antikorları diffüz nükleer ve nükleolar immunofluoresan boyanma özelliği gösterirler. Anti-Ku antikorları, skleroderma-miyozit ve skleroderma-SLE çakışma sendromlarında da saptanmıştır.

Anti-PCNA: Prolifere olan hücre nükleer antijeni (PCNA), DNA polimeraz deltanın yedek proteini olduğu bilinen 36kDa'lık bir proteindir. Her ne kadar SLE hastalarının %5'inden azında görölse de, sadece bölünmekte olan hücrelerde pozitif nükleer immunofluoresan boyanmaya sebep olması nedeni ile antijenik spesifitesi açısından ilgi çekicidir.

Anti Sm: SLE hastalarında prevalansı %25'dir. Nükleer U1 RNA 'nın 6 parçasıyla kompleks oluşturan protein yapıyı tanımaktadır. SLE için spesifiktir ancak herhangi klinik korelasyon yoktur.

Anti RNP: Hastalarda prevalansı %40 civarında olup, U1 RNA γ ile kompleks oluşturan protein yapıyı tanımaktadır. SLE için spesifik değildir.

Anti Ro (SS A): SLE tanılı hastalarda %30 oranında saptanmaktadır. Hy RNA'nın özellikle 60kDa ve 52kDa ile kompleks oluşturan proteinini tanımaktadır. Hem Ro 52, hem de Ro 60'ın sitoplazma ve nükleusta bulunduğu bilinmektedir. SLE için spesifik değildir. Sikka sendromu, subakut kutanöz lupus, konjenital kalp bloklu neonatal lupus ile ilişkilidir.

Anti La (SS B): Hastaların %10'unda saptanmaktadır. Hy RNA'nın 47 kDa'u ile kompleks oluşturan proteini tanımlamaktadır. Genellikle Anti Ro varlığı ile ilişkilidir.

Antiribozomal P: Antinükleer antikorların keşfinden hemen sonra, bazı otoantikorların SLE ve ilişkili hastalıklarda sitoplazmik yapılara karşı oluştuğu görülmüştür. En iyi tanımlanmış anti sitoplazmik antikorlardan biri antiribozomal

antikorlardır. Hastalarda prevalansı %20 civarında olup, SLE'nin nöropsikiyatrik (NPSLE) belirtileri arasındaki ilişki ile ilgili çelişkili veriler vardır (60).

Anti eritrosit antikor: SLE hastalarının %60'ında saptanmaktadır. Antijen olarak eritrosit membranını tanımakta olup, direkt coombs pozitifliği SLE hastalarının %10'unda gözlenir.

Anti trombosit antikor: Hastaların %30'unda saptanır. İmmun kompleksler trombosit membranındaki Fc reseptörler aracılığıyla trombositlere bağlanır. Bu nedenle antitromboit antikorların varlığı ve özelliklerinin tespit edilmesi zordur. Trombositopeniye katkıda bulunur ancak sensitivitesi ve spesifitesi iyi değildir.

Anti lenfosit antikor: Antilenfosit antikorları diğer otoimmün hastalıklarda ve viral enfeksiyonlarda görülür. Spesifitelerini tanımlamak güçtür; çünkü SLE serumu sıklıkla gebelik ya da kan transfüzyonları ile indüklenen alloreaktif antikorlar içerir. Ek olarak pek çok antilenfosit antikor diğer hücre çeşitlerine de bağlanır. Patojenik önemleri mevcut olup aktif SLE'nin karakteristiği olan lenfopeniden sorumlu olabilirler.

Antinöronal antikorlar: SLE hastalarının serumunda in vitro olarak nöroblastoma hücrelerinin yüzeyine ve diğer nöral antijenlere bağlanan IgG ve IgM antikorları saptanmıştır (61). Serebrospinal sıvıda IgG antinöronal antikorların varlığının SLE'nin santral sinir sistemi tutulumu ile korele olduğu öne sürülmektedir (62). Bu ilişki en çok yaygın santral sistemi tutulumunda belirgindir (psikoz, jeneralize nöbetler ve organik beyin sendromu).

Antifosfolipid antikor: SLE hastalarında %50 oranında saptanırlar. Antijen olarak fosfolipidler, beta2-glikoprotein 1 ko-faktör ve protrombini tanımaktadır. Beta2-glikoprotein 1 antikorların ana hedef yapısıdır ve antifosfolipid sendromunun patogenezinde büyük rol oynamaktadır. Bu antikorlar pıhtılaşmaya, fetal kayba ve trombositopeniye zemin hazırlar.

2.9. Genetik

SLE üzerine yapılan hem ikiz, hem de aile çalışmaları hastalığa yatkınlık bakımından genetik bileşenin katkıda bulunduğuna yönelik kanıt sağlamıştır. Kadınlarda erkeklere göre hastalık insidansında 2,5 - 12 kat artış vardır (63). Çalışılan tüm popülasyonlarda lupus için kadın baskınlığı görülmektedir.

Gerçekten de, 47,XXY cinsiyet kromozomu taşıyan Klinefelter sendromlu hastalarda lupus riski normal 46,XY erkeklere göre 13 kat fazladır ve normal 46,XX kadınlardakine yakındır (64,65).

Lupus ile ilgili lokus ve alleller içerisinde PDCD 1 (programlanmış hücre ölümü 1 geni), PTPN22 (protein tirozin fosfataz non reseptör tip 22 geni), TYK2 (protein tirozin kinaz 2), IRF5 (interferon düzenleyici faktör 5), kompleman bileşen genleri (C1q), ITGAM (Integrin alfa M), BAFF (B hücre aktivasyon faktörü), TLR (Toll like reseptör), immunglobülin reseptör genleri saptanmıştır.

İnsan 6. kromozomu p21'de kısa kol üzerinde histokompatibilite bölgesi memeli genomunda genleri en çok çalışılan bölgedir. HLA genleri immun yanıtta önemli rol oynar (özellikle sınıf 2 HLA genleri) ve insan genomunun en değişken genleridir. Allelleri, lupus da dahil olmak üzere birçok immun yanıt bozukluğunun gelişmesinde risk oluşturur (66).

2.10. Klinik Özellikler

Klinik bulgular yapısal olabilir (genel halsizlik, yorgunluk gibi) veya deri ve müköz membranlar, eklemler, böbrek, beyin, seröz membranlar, akciğer, kalp ve bazen gastrointestinal sistem gibi çeşitli organ sistemlerindeki inflamasyonun yansımalarının sonucu olabilir. Organ sistemleri tek başına veya herhangi bir kombinasyonla tutulabilir.

2.10.1. Genel semptomlar

Halsizlik, aşırı yorgunluk, ateş ve kilo kaybı gibi yapısal yakınmalar, sıklıkla SLE'nin ortaya çıkış semptomlarını oluştururlar. Bu semptomların varlığının doktora SLE tanısını koymakta veya alevlenmelerin tanınmasında faydası yoktur; çünkü bunlar fibromiyalji veya infeksiyon gelişimi sırasında ortaya çıkanlara benzerler. SLE'deki ateş, ilginç klinik bir problemdir. Birçok hastada hastalıklarının seyri sırasında, ateş alevlenmenin bulgusu olarak gelişir. Bu arada, lupuslu hastaların infeksiyona yatkınlıkları da vardır ve bu, hastalıktan ölümlerin büyük bir oranını oluşturur. Ek olarak, ilaca veya maligniteye bağlı ateşi de içeren, ateşin diğer nedenleri de düşünülmelidir.

2.10.2. Bulgular

Deri bulguları

Lupusa spesifik lezyonlar ve spesifik olmayan lezyonlar olarak ikiye ayrılabilir (67).

1) *Lupusa spesifik lezyonlar*

- a. Akut lezyonlar: SLE'nin en iyi tanımlanan deri belirtisi, eritematöz, deriden yükselteli, pruritik veya ağrılı, malar dağılımlı ve sıklıkla gün ışığına maruziyetle artabilen, genellikle akut olarak ortaya çıkan "kelebek" raş'tır. Raş günlerden haftalara kadar sürebilir. Varlığı SLE tanısını kolaylaştırır ve sıklıkla hastalığın diğer inflamatuvar belirtilerine eşlik eder. Diğer akut deri lezyonları; jeneralize eritemli ve büllöz lezyonlardır. Büllöz lezyonlar SLE'nin sık rastlanan deri bulgusu değildir, histolojileri immün komplekslerin tetiklediği ve bu lezyonları diğer primer vezikobüllöz hastalıklardan ayıran akut inflamasyon ile karakterizedir (68). SLE'li hastaların %50'den fazlasında fotosensitivite mevcuttur.
- b. Subakut kutanöz lupus eritematozus: Subakut kutanöz lupus eritematozus (SCLE) fikse ve sikatrize olmayan, alevlenen ve tekrarlayan farklı kutanöz lezyonları akla getirir. Bu yüzden bu lezyonlar, aktif lupusun belirgin malar raşı ile genellikle skara neden olan kronik hastalığın lezyonları ortasındadır. Bu lezyonlar sıklıkla güneşe maruz kalan bölgelerde ortaya çıkarlar ve yaygınlaşabilirler. Antinükleer antikor (ANA) negatif lupuslu birçok hastada, SCLE'nin annüler lezyonları gösterilmiştir. SCLE'li hastalarda deri lezyonları daha dirençli olmakla birlikte, genel prognoz akut kutanöz lezyonu olan hastalardan genellikle daha iyidir.
- c. Kronik Lupus: Diskoid lezyonlar, herhangi bir sistemik bulgunun yokluğunda gelişebilen veya SLE'nin bulgusu olarak gelişebilen kronik kutanöz lezyonlardır. Bu lezyonlar sıklıkla eritematöz papüller veya plaklar şeklinde başlarlar, hipopigmente santral

alanla kalın ve yapışık hale gelebilirler. Lezyonlar ilerlerken santral atrofiyle birlikte skarlaşmanın gelişmesiyle folliküler tıkaç ortaya çıkar. SCLE ve diskoid deri lezyonları arasındaki patolojik farklılığın temelinde bu lezyonların gelişimindeki farklı patogenetik mekanizmalar yatmaktadır. Antikor-aracılı sitotoksosite SCLE lezyonlarının gelişimine neden olurken, kronik kutanöz lezyonlar T-hücre aracılı sitotoksiteden kaynaklanırlar (67).

2) Lupusa spesifik olmayan lezyonlar

1. Pannikülit, SLE'nin seyrek bir deri belirtisidir. Lezyon, yüzey değişikliği olsun ya da olmasın derin, sert nodul olarak karşımıza çıkar.
2. Alopesi, SLE'nin sık bir özelliğidir. Saç kaybı yaygın veya parçalı olabilir. Bu, hastalığın alevlenmesi ile birlikte olabilir ve hastalık kontrol altına alındığında yeniden gelişme eğilimindedir.
3. Ürtikeryal lezyonlar
4. Vaskülit
5. Livedo retikularis
6. Oral lezyonlar
7. İlişkili deri durumları (psöriyazis, liken planus, porfiri)

Kas-iskelet sistemi bulguları

1. Artrit: Artraljiler veya artrit her ikisi de SLE'nin en sık ortaya çıkış belirtilerini oluşturlar (69,70). Akut artrit herhangi bir eklemi etkileyebilmekle birlikte, tipik olarak elin küçük eklemlerinde, el bilekleri ve dizlerde tutulum olmaktadır. Çoğu olguda simetrik ve periyodik poliartrit vardır. Eklem deformiteleri sadece %10 oranında görülür. Radyografi ile gösterilen erozyon varlığı nadirdir; erozyon varsa romatoid artrit gibi lupus dışı inflamatuvar artropatiler düşünülmelidir.
2. Osteonekroz: SLE'nin ileri evrelerinde ortaya çıkan akut eklem ağrısı ve sıklıkla kalça gibi birkaç alana lokalize olması, osteonekroz gelişimini gösterir. Vücuttaki birçok eklem ait tutulum rapor edilmiş olmakla birlikte, kalça en sık etkilenen eklemdir. Tipik olarak

hastalıklarının seyri sırasında yüksek doz kortikosteroid kullanımı bulunmaktadır.

3. Miyozit: SLE'li hastalar kas ağrısı ve güçsüzlükten yakınabilirler. Miyaljinin doğası her zaman açık değildir. Fizik muayenede artrit gösterilebildiği olgularda eklem inflamasyonuna sekonder olabilir. SLE'li hastalarda kortikosteroid kullanımına sekonder olarak veya antimalaryal veya lipid düşürücü ajan kullanımının komplikasyonu olarak da ilaca bağlı miyopati gelişebilir. Ayrıca SLE'li hastalarda gerçek kas inflamasyonu da gelişebilir.
4. Fibromyalji: SLE'li hastaların kas-iskelet yakınımalarının ayırıcı tanısında, bu hasta popülasyonunda çok sık rastlanan fibromiyalji olasılığının da düşünülmelidir. Fibromiyalji gerçek artrit veya miyozitten hassas noktaların varlığı, gerçek inflamatuvar artrit olmaması, kas güçsüzlüğü olmaması ile ayırt edilebilir.
5. Tenosinovit

Renal hastalık

Hastalığın ilk 10 yılında en sık mortaliteye yol açan nedenlerin başında nefrit ve enfeksiyon olduğu için SLE'de en ciddi bulgu nefrittir. İleri nefrotik sendrom veya renal yetmezlik ortaya çıkmadığı sürece asemptomatik süreç olduğu için SLE düşünülen hastada idrar analizi çok önemlidir. SLE'nin yeniden düzenlenmiş sınıflandırma kriterlerine göre; 24 saatte 0,5 gram proteinüri (kantitatif değerlendirme yapılmıyorsa çubuk skoru $\geq +3$), hematüri (≥ 5 /saha) ve/veya piyüri (≥ 5 /saha) enfeksiyon durumu dışında saptanması, artmış serum kreatinin konsantrasyonu, aktif idrar sedimenti varlığı klinik renal hastalık kanıtı olarak kabul edilir (71). Renal biyopsi, renal hastalığın doğru belgelenmesinde uygun bilgi verir. Morfolojik özelliklerin hem prognostik, hem de terapötik etkilerinin olabileceği saptanmıştır. Kronik lezyonların varlığı açıkça hem böbrek hem de hasta için düşük sağkalım ile ilişkilidir. Ek olarak aktif lezyonların varlığı agresif antiinflamatuvar immunosüpressif tedaviyi akla getirmektedir. Bir tartışma konusu ise tekrarlanan renal biyopsilerin SLE tedavisindeki rolüdür. Tekrar biyopsi; takipte proteinüri düzeyinde artış, serum kreatinin yükselme ve aktif idrar sedimenti saptanması durumunda planlanabilir. Tekrarlanan renal

biyopsilerde morfolojik değişiklikler gözlenmiş ve hastaların çoğunda bu değişikliklere dayanılarak tedavilerinde değişikler yapılmıştır (72).

Çizelge 2.4. Lupus nefritinde renal biyopsi endikasyonları (ACR 2012 Lupus nefrit kılavuz önerisi).

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

Nöropsikiyatrik belirtiler

Lupuslu hastalardaki nörolojik hastalığın en sık bulguları, geçmeyen baş ağrıları ve narkotik analjeziklere yanıtsızlıktır (73). Baş ağrıları migren benzeri tiptedir. Diffüz SSS lupusunun en sık görülen belirtisi hafıza ve kognitif sorunlardır. Nöbet fokal veya jeneralize olabilir. SLE’de Kore hastalık seyrinin erken dönemlerinde ortaya çıkabilir ve Sydenham koresine benzer. Antikardiyolipin antikorları ile bağlantısı olabileceği düşünülmüştür. Kranial nöropatiler; görme defektleri, körlük, papillödem, nistagmus, pitozis, kulak çınlaması, baş dönmesi ve fasiyal paralizi şeklinde ortaya çıkabilirler. SLE’li hastalarda görülen retinopati daha çok vaskülite sekonderdir ve hastaların çoğunda pamuk yün atıkları gibi lekeler (sitoid cisimcikler), hemoraji alanları vardır (74). Optik sinir başına ait papillödem veya optik atrofi görülebilir. Periferik nöropati sık değildir ve motor, duysal (çorap/ eldiven tarzında), mikst polinöropati ve mononöritis multipleksi içerebilir. Psikoz SLE’nin önde gelen psikiyatrik belirtisidir, fakat bu psikozun glukokortikoid ilaçlara bağlı psikozdan ayrılması gereklidir. Glukokortikoid ilaçlara bağlı psikoz genellikle tedavinin ilk haftasında ve doz prednizolon olarak ≥ 40 mg ise başlar ve tedavi azaltılınca veya kesilince psikoz durumu düzelir. SLE’deki organik beyin sendromu, ilaçlar, infeksiyon veya metabolik nedenler olmaksızın mental fonksiyonların bozulması, delirium ve emosyonel dengesizlik olarak tanımlanır.

Pulmoner tutulum

En sık akciğer bulgusu plevral effüzyonlu veya effüzyonsuz plörittir. Hafif olgularda non steroid antiinflamatuvar ilaçlara iyi yanıt verirken daha ağır olgularda kısa süreli glukokortikoid tedavi ihtiyacıdır. Lupus pnömonisi akut veya kronik hastalık olarak karşımıza çıkabilir. Akut hastalık pnömoniye taklit eder ve ateş, dispne, öksürük ve bazen hemoptizi gibi klasik semptomlar olur. Bu yüzden infeksiyondan ayırt edilmelidir. Lupus pnömonisinin kronik formu, diffüz intersitisyel akciğer hastalığı şeklinde ortaya çıkar ve efor dispnesi, non-produktif öksürük ve bazılar raller ile karakterizedir. Bazen lupus pnömonisi lenfositik intersitisyel pnömoni şeklinde ortaya çıkabilir ve lenfanjitik pulmoner malignensiye taklit edebilir. Genellikle bu lezyonlar aktif hastalık ile ilişkilidirler ve aktif lupusun tedavisine yanıt verirler. Pulmoner hemoraji, SLE'nin sık olmayan ancak çok ciddi bir özelliğidir (75). Pulmoner hemoraji aktif lupus ile bağlantılıdır ve daha kötü prognozu olduğundan acil dikkat gerektirir (76). Pulmoner vaskülitte bağlı olduğu düşünülmektedir. Restriktif akciğer fonksiyon çalışmaları ile açıklanamayan dispne, azalmış akciğer volümleri, yükselmiş diafragma, akut büzüşen akciğer sendromunun işaretidir (77). Bu sendrom, SLE'nin kortikosteroidler veya immunosüpressif ilaçlarla akut tedavisine yanıt verir (78).

Kardiak tutulum

SLE'de kardiyak tutulum, perikardit, miyokardit, endokardit ve koroner arter hastalığını kapsar. Perikardit, SLE'de en sık kalp tutulumu şeklidir, ancak serozitin bir özelliği olarak plöreziden daha az görülür. Perikarditte klinik sessiz olabileceği gibi tipik prekordial göğüs ağrısı ve frotman saptanabilir. Perikardiyal effüzyon lupusta perikarditin bir özelliği olarak sık görülebilir, ancak perikardiyal tamponad enderdir. SLE'li hastaların %9'unda miyokardit ortaya çıkar (79). Aritmi veya ileti defekti, konjestif kalp yetmezliği olsun ya da olmasın, beklenmeyen kardiyomegali veya beklenmeyen taşikardisi olan hastalarda miyokarditten şüphelenmelidir. Lupusta gerçek endokardit insidansını belirlemek çok güçtür, çünkü klinik olarak tespit edilen kalp üfürümleri araştırmalarda veya otopsilerde herhangi bir organik kapak hastalığı ile bağlantılı değildir. Libman ve

Sacks tarafından hastaların %15-60'ının otopsisinde bakteriyel olmayan verrüköz vejetasyonlar tanımlanmıştır. Vejetasyonlar kapak kalınlaşmasından kapak disfonksiyonuna neden olabilen büyük lezyonlara kadar değişebilir. SLE'de hızlanmış aterosklerozun başlıca bulgusu myokard enfarktüsüdür. Sağlıklı kadınlara göre SLE tanılı 45 yaş altındaki kadınlarda 50 kat fazla vasküler olay riski vardır. İleri yaş, hipertansiyon, dislipidemi, anti kardiyolipin antikor, tekrarlama eğiliminde ve yüksek skorlu hastalık aktiviteleri ve kümülatif glukokortikoid dozları ateroskleroz için artmış risk faktörleridir.

Gastrointestinal sistem bulguları

Akut SLE'nin gastrointestinal sendromu genellikle yaygın abdominal ağrı, anoreksi, bulantı ve bazen kusma ve psödoobstrüksiyon ile kendini gösterir ve diffüz peritonit (olguların çoğunda kaynak), mezenterik vaskülit, pankreatit veya inflamatuvar bağırsak hastalığını (nadiren) da içeren birçok olası etyolojisi olabilir. SLE'de sıklıkla hepatomegali görülmekle birlikte karaciğer hastalığı sık değildir. En sık rastlanan anormallik, aspartat aminotransferazı (AST), alanin aminotransferazı (ALT), laktat dehidrojenazı (LDH) ve alkalen fosfatazı (ALP) kapsayan artmış karaciğer enzimleridir ve aktif SLE veya salisilatlar gibi non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ile bağlantılı bulunmuştur. Lupus kontrol altına alındığında ve antiinflamatuvar ilaç kullanımı kesildiğinde, karaciğer enzim düzeyleri de normale döner.

2.10.3. Laboratuvar bulguları

- a) Hematolojik anormallikler: Anemi kronik inflamatuvar hastalık, renal yetmezlik, kan kaybı veya ilaçlar dahil birçok sekonder etyolojik faktörü olmakla birlikte, akut SLE'de en belirgin olan, Coomb's testi pozitif otoimmün hemolitik anemidir (80). Lökopeni genellikle 2500 ve 4000/mm³ arasındadır ve sıklıkla aktif hastalık ile bağlantılıdır. Her zaman ilaç ve infeksiyon gibi lökopeninin diğer nedenleri de araştırılmalıdır. Lökopeni, aktif lupusa ikincil olduğunda kemik iliği genellikle normaldir. Aktif SLE'de ilave başka bir neden yoksa, beyaz küre sayısı nadiren 1500/mm³'ün altına iner. Lenfositopeni genellikle aktif SLE ile ilişkilidir ve lenfositlere karşı gelişen antikorlara bağlıdır.

Anemide olduğu gibi, lupuslu hastalarda trombositopeniye neden olabilecek ilaçlar veya infeksiyonlar gözden geçirilmelidir. Trombositopeni şiddetli aktif SLE'nin özelliğidir ve inatçı olmaya eğilimlidir; ayrıca akut lupus seyrini ve tedaviye yanıtını takip eder. Antifosfolipid sendromundan şüphelenilmelidir. Ek olarak trombositopeni, SLE'yi komplike hale sokabilen trombotik trombositopenik purpura (TTP) sendromunun bir özelliği olabilir (81). TTP, trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, SSS defisitleri, renal disfonksiyon ve ateş ile karakterizedir. SLE'de pansitopeni ilaçların (özellikle immunsupresif ilaçların) etkisi olarak ortaya çıkabilir ve infeksiyonları komplike hale sokabilir. Ek olarak, SLE'li hastalarda hemofagositik sendromun bir sonucu olarak pansitopeni gelişebilir (82).

- b) Eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein pozitifliği, otoantikor varlığı, immun komplekslerin tüketimine bağlı C3 ve C4 düşüklüğü, renal fonksiyon, karaciğer fonksiyon testleri, idrar analizi ve proteinüri değerlendirilmesi gerken laboratuvar bulgularıdır.

2.11. Hastalık Aktivitesi ve Son Durumun Değerlendirilmesi

SLEDAI lupusun en sık ve en şiddetli bulgularını kapsayan, 24 özelliğin kayıt edildiği bir indekstir. Ağırlıklı skor, vaskülit, renal bulgular ve nörolojik özellikler gibi daha ciddi bulgular için verilmektedir. Maksimum potansiyel skor 105'tir ancak pratikte skorlar nadiren 40'ın üzerindedir. SLEDAI orijinalinde ağırlıklı olarak yeni veya kötüleşmekte olan özellikleri, anormal anti-dsDNA antikor düzeylerini ve anormal C3 veya C4 düzeylerini kayıt eder. Lupus hastalarının değerlendirilmesi hastalığın üç komponentinin göz önüne alınmasını gerektirir: aktivite, hasar ve sağlık durumu. Bu değerlendirmelere dayanarak, aktif hastalığı kontrol altına almak ve mevcut tedavinin diğer komplikasyonlarını azaltmak için daha uygun tedaviler planlanmalıdır. Böylece hastalığa ilişkin morbidite ve mortalite azaltılabilir.

2.12. Tedavi

Tedavi prensipleri hastalık bulgularını tanıma, aktiviteyi kronisiteden ayırma (aktif rash veya skar, proliferatif aktif glomerulonefrit veya kronik sekel), aktif hastalık bulgularından öncelikli olanları ayırma, aktivitenin süregelen halde olup olmadığının değerlendirilmesi ve hastalık aktivitesinin kontrol edilebildiği en düşük dozda ilaç kullanımından oluşmaktadır.

2.12.1. Nefrit dışı organ tutulumunun tedavisi

İlaçlar

Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ): NSAİİ'ler siklooksijenaz COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederek prostaglandinlerin oluşumunu önlerler. Diğer romatizmal hastalıklarda olduğu gibi bu hastalıklarda da NSAİİ'lere bireysel yanıtlar farklıdır. Ciddi yan etkiler arasında aseptik menenjit, transaminüt, azalmış renal fonksiyon ve deri vaskülit insidans artışı vardır.

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler SLE'nin tedavisinde açık ve net olarak köşe taşıdır. Hızla inflamasyonu önlerler ve lupus aktivitesinin inflamatuvar bulgularının ortadan kalmasını sağlarlar. Minör ve majör hastalık aktivitesine göre değişen dozlarda oral steroid verilir. Hastalık aktivitesinin kontrolü sağlandıktan sonra steroid dozunun kademeli azaltılmasına başlanır. Doz azaltma hızı başlangıçtaki hastalık bulgularına, uygulanan kortikosteroid tedavisinin süresine, hastanın tedaviye verdiği yanıtı, hastanın steroid toleransına göre değişir. Kortikosteroidlerin kullanımının kesilmesi hem hastanın, hem de hekimin ortak arzusu olmakla birlikte, çoğu hastada nüksü önlemek için düşük doz kortikosteroidler (5-10 mg/gün) ile idame tedavi uygulamak gereklidir. Kortikosteroid tedavi altında gastrointestinal ülserasyon, avasküler nekroz, ateroskleroz ve steroid miyopatisi, hipertansiyon, bozulmuş lipid ve glukoz profili, osteoporoz açısından dikkatli olunmalıdır.

Çizelge 2.5. SLE’de kortikosteroidler.

Endikasyon	Kortikosteroid rejimi	
Raşlar	Topikal	Kısa etkili: Hidrokortizom Orta etkili: Triamsinolon Uzun etkili: Betametazon
Minör hastalık aktivitesi	Oral prednizolon	<0,5 mg/kg/gün
Major hastalık aktivitesi	Oral prednizolon İntravenöz prednizolon	1 mg/kg/gün 1 gr/gün (15 mg/kg) genellikle peş peşe 3 gün

Antimalaryal: Genellikle NSAİİ’lere ve/veya düşük doz kortikosteroidlere yanıt vermeyen veya bu ajanların dozunun azaltılmasının veya tamamen kesilmesinin planlandığı hayatı tehdit etmeyen SLE belirtilerinde sıklıkla kullanılır. Tipik olarak bu bulguların arasında, halsizlik, kas-iskelet semptomları, raş ve plöritik göğüs ağrısı gibi konstitüsyonel semptomlar vardır. Bir 4-aminokinolon derivativesi olan hidoksiklorokin en çok kullanılan antimalaryaldir ve genellikle günde 400 mg dozda başlanır. 4-6 hafta içinde klinik yanıt beklenir. Hem makrofajlarda, hem de lenfoid dentritik hücrelerde antijen işlenmesini ve prezentasyonunu azaltarak önemli düzeyde immunomodülatuvar etki yapmaktadır.

İmmunosupresif ilaçlar

1) *Azatioprin:* En sık kullanılan immunosupressif bir ajan olup, hem aktif hastalık tablolarının akut tedavisinde hem de SLE’li hastalarda kortikosteroid dozu azaltılırken veya kortikosteroid kullanımına rağmen hastalık tekrar alevlenme gösteriyor ise tercih edilmektedir. 1.5-2.5 mg/kg/gün dozunda idame azatioprin tedavisi ile nefrit ve santral sinir sistemi tutulumu gibi SLE’nin ağır formlarının ortaya çıkma insidansı azalmıştır (83). Kemik iliği toksisitesi ve genellikle 2.5 mg/ kg/gün dozundan daha fazla dozlarda hepatotoksisite olabilir. Bireysel olgu sunumlarında azatioprin kullanımı ile artmış malignite riski bildirilmiştir. Uzun süre azatioprin ile tedavinin hematolojik ve lenfoproliferatif maligniteleri artırdığı bildirilmişse de, büyük bir çalışmada SLE’li hastalarda beklenenden daha fazla malignite

belirlenmiş olmasına rağmen bu hastalardan hiç biri azatioprin ve diğer immunosüpressif ajanları kullanmamışlardı (84).

- 2) *Mikofenolat mofetil (MMF)*: Allograft transplant rejeksiyonunu önlemek için uygulanan immunosüpressif bir ajandır. Pürin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan inozin monofosfat dehidrogenaz enziminin geri dönüşümlü inhibisyonunu yapar. De novo pürin sentezi engellendiği için, lenfositler öncelikli olarak etkilenirler. Lenfosit-endotelyal hücre etkileşiminin inhibisyonu ile lenfositlerin inflamasyon bölgesine göçlerinin inhibisyonu, MMF'nin immunosüpressif etkisine ek bir mekanizmadır. Non renal lupusta MMF tedavisi deneyimi giderek artmaktadır. Hemolitik anemi, trombositopeni, pulmoner hemoraji ve dirençli deri hastalıklarını içeren spesifik lupus tablolarında MMF tedavisi alan hastalar ile ilgili pek çok olgu serisi vardır (85,86). En sık yan etkiler gastrointestinal, infeksiyöz ve hematolojik yan etkilerdir.
- 3) *Leflunomid*: Dihidro-oratat dehidrogenazı inhibe ederek de novo pirimidin sentezini inhibe eder. Hafif ve orta şiddette lupus tedavisi için kullanmalarına rağmen, etkinliğine ilişkin yayınlanmış çok az çalışma vardır.

Spesifik hastalık veya organ sistem belirtilerinin tedavisi

1) Konstitusyonel semptomlar

SLE'li hastalarda halsizlik, artralji, miyalji, kilo kaybı ve hafif düzey ateş gibi konstitusyonel semptomlar sıklıkla görülür. NSAİİ'ler sıklıkla artralji, miyalji, düşük dereceli ateş gibi konstitusyonel semptomlar için etkili tedavidirler. Eğer NSAİİ'lerle tedavi başarısız olursa veya kullanımları kontrendike (örn., böbrek yetmezliği) ise düşük doz steroidler faydalı olabilir. Lupuslu hastaların üçte birinde sekonder fibromiyalji geliştiği bildirilmiştir (87). Non-inflamatuvar hastaların bu altgrubunda ağrı ile birlikte halsizliğin tedavisi zordur. Ancak düşük doz trisiklik antidepressanlar, kas gevşeticiler ve fiziksel aktivite ile fibromiyalji tedavisine yanıt verebilirler.

2) Deride raş

SLE aktivitesinin hafif-orta şiddette alevlenmeleri ile birlikte ortaya çıkabilecek malar raş veya diğer hafif düzeyde fotosensitif raşlar, genellikle ultraviyole ışınlarından kaçma, güneş koruyucuları kullanma veya düşük doz oral kortikosteroid (20 mg/güne kadar olan dozlar) kullanımına yanıt verirler ve sekel bırakmazlar. Aktif hastalığın diğer sistemik tablolarının olmadığı izole lezyonlarda, intralezyonel steroid uygulaması uygun olabilir. Hem eritamatöz inflamatuvar lezyonları, hem de diskoid lupus lezyonlarını içeren ve yüksek doz steroid kullanımını gerektiren daha dirençli raşlar veya steroid dozu azaltıldığında tekrarlayan raşlar çoğunlukla antimalaryal ajanlar ile tedavi edilirler. Antimalaryallere dirençli diskoid lupus ve subakut kutanöz lupus raşları da dapsona yanıt verebilirler. En sık görülen yan etki hemolitik anemi olmakla birlikte, agranülositoz ve toksik epidermal nekroz gibi toksik bulgular da tarif edilmiştir. Steroid ve antimalaryale dirençli kutanöz lupusun tedavisinde, küçük seriler halinde diğer ajanların olumlu etkileri bildirilmiştir. Bunların arasında, yüksek doz intravenöz immunoglobulin, immunosupressif ajanlar (azotioprin, metotreksat, siklofosfamid, siklosporin, sitarabin, mikofenolat mofetil), ve hem topikal hem de oral retinoidler vardır (88).

3) Artrit

SLE'nin başlangıç semptomu olabilir veya aktif hastalık alevlenmesinin diğer bulguları ile birlikte görülebilir. Akut olarak, NSAİİ'lere veya düşük doz steroidlere yanıt alınır. Antimalaryal ilaçlar, kas-iskelet semptomu kronikleşen SLE'li hastalarda, özellikle palpabl sinovit eşlik ediyor ise, ilk tercih edilen ilaç olmalıdır. Haftalık metotreksat tedavisi antimalaryal dirençli lupus artritinde etkili olduğu gösterilmiştir. Lökopeni, oral ülserler ve parankimal hepatotoksisite en sık görülen yan etkilerdir.

4) Kardiyopulmoner tutulum

Plörit ve perikarditin pek çok atağı NSAİİ'lere cevap verir; dirençli olgularda ise düşük dozlarda kortikosteroidler yararlıdır.

Hidroksiklorokin serozit nüksü olan hastalarda, ek tedavi olarak kullanılabilir. Pulmoner hemoraji, tipik olarak siklofosfamid gibi sitotoksik bir ajan ile yüksek doz kortikosteroidlerin kombine tedavisini gerektirir. Şiddetli ve yaşamı tehdit eden hastalıkta ek olarak plazmaferez de kullanılabilir (89). Pulmoner hemorajinin mikofenolat mofetil ile başarılı şekilde tedavi edildiğine ilişkin olgu raporları vardır. Lupus pnömoniti, agresif girişimsel tedavi gerektiren, şiddetli, yaşamı tehdit eden hastalığın ek bir belirtisidir. Siklofosfamid veya intravenöz immunoglobulin (IVIG) ile yüksek doz kortikosteroid kombinasyonu önerilmektedir ve bu uygulamanın morbidite ve mortalitede olumlu etkileri olabilir (89). Pulmoner hipertansiyon genellikle, klinik semptomları düzeltmek ve hemodinamik bozuklukları iyileştirmek için, kortikosteroid ve sitotoksikler ile immunosüpresif tedaviye ek olarak bazı vazodilatatör ajanlar (kalsiyum kanal blokerler-intarvenöz epoprostenol-iloprost) ve antikoagülanlarla tedavi edilir. Miyokardit SLE'nin sık görülmeyen bir kardiyak tutulumu olup, yüksek-doz prednizon (1 mg/kg/gün) tedavisi gerektirir.

5) Hematolojik tutulum

SLE'de sıklıkla immun aracılı sitopenilere orta ve yüksek doz steroid ile genellikle iyi yanıt alınır. Ancak, yüksek doz kortikosteroidlere yanıt vermeyen veya yüksek doz kortikosteroidin azaltılamayacağı hastalar vardır; bu durumlarda diğer girişimler gereklidir.

Hemolitik anemili hastalar için kullanılan diğer tedaviler arasında, azatioprin, danazol, IVIG ve plazmaferez vardır. Ateşli hastalarda şiddetli nötropeni genellikle granülosit-stimüle edici faktör ile tedaviye yanıt verir (90). Lenfopeni tedavi gerektirmez. Hastalık aktivitesi tedavi edildikçe lenfosit sayısı genellikle artar. Kortikosteroid dirençli veya bağımlı trombositopenik hastalarda IVIG ek tedavi olarak uygulanabilir. Etki hızlı olmakla birlikte, geçicidir ve bu nedenle diğer ajanların da verilimi gerekir. Olgu serilerinde siklosporin, danazol, dapson, siklofosfamid ve mikofenolat mofetilin başarılı şekilde kullanıldığı bildirilmiştir. Anti-CD20 antikoru (rituximab) ile B hücrelerin

baskılanması, kronik idiopatik trombostopenik purpuranın tedavisinde etkilidir. TTP, lupusta ortaya çıkabilecek nadir bir klinik tablodur. Lupustaki TTP'nin tedavisi primer TTP tedavisine benzer, örn: plazma değişimi ile steroidler. Tedavi rejimine siklofosfamid eklendiğinde lupusta yaşam sürecinin olumlu yönde etkilenmektedir.

6) Nöropsikiyatrik tutulum

Lupuslu hastalarda farklı etyolojik nedenlerden kaynaklanan çok sayıda nöropsikiyatrik sendrom vardır. Bunların arasında, ilaçlara bağlı yan etkiler (örn., NSAİİ'lerin oluşturduğu aseptik meninjit, kortikosteroid psikozu veya duygudurum dalgalanmaları), infeksiyonlar, inme, nöbet ve kore gibi antifosfolipid antikor sendromunun bulguları vardır. Bu semptomların tedavisi neden olan faktörün tanımlanmasını gerektirir, daha sonra spesifik etyolojiye (neden olan ilacın kesilmesi, antibiyotik, antikoagülan uygulamaları, vb) yönelik uygun girişim planlanır. Antiinflamatuvar ve immunosüpressif tedaviye yanıt verdiğine inanılan nöropsikiyatrik semptomlar arasında, organik beyin sendromları, psikoz, bazı nöbetler, bazı baş ağrıları, periferik nöropatiler ve miyelopati vardır. Bu özellikler hemen daima yüksek doz kortikosteroid ve bazen pulse metilprednizolon tedavisini gerektirir. Steroid dirençli olgularda her 3-6 haftada bir pulse siklofosfamid uygulaması faydalı olabilir, ayrıca intravenöz immunoglobulin ve intratekal metotreksat faydalı olduğu bildirilen diğer tedavilerdir. Transvers miyelit gibi bazı nöropsikiyatrik tabloların da siklofosfamid tedavisine hızlı yanıt verdiği gösterilmiştir (91,92,93).

2.12.2. Lupus nefrit tedavisi

Lupus nefritinde etkin tedavi, renal tutulumunun erken evresinde, skar oluşumu, atrofi ve fibrozis gelişmeden önce tanının konulması ile sağlanır. Genel olarak renal tutulum hastalığının ilk 2 yılı içinde ortaya çıkma eğilimindedir ve hastalığının ilk 5 yılından sonra sıklığı anlamlı olarak azalmaktadır. Hastalar arasındaki belirgin heterojenite ve hastalığının genel yapısı, gelişimin ve tedaviye yanıtın farklı olmasına yol açar. Nefrit, lupusun en önemli klinik bulgularından olup, hastaların çoğu tedaviye olumlu yanıt vermekte ve uzun süreli remisyonlar

sağlanmaktadır. Tedavi öyküye, yaşa, intravenöz veya oral medikasyonun tolere edilebilme durumuna ve renal kronisiteye göre belirlenmelidir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler lupus nefritinin hızlı kontrolünde etkili olup, bütün tedavi rejimlerine girmişlerdir. Etkisi verildikten 24 saat içinde görülmeye başlar. Lupus nefritinde kortikosteroid tedavi genellikle diğer immunsupresif tedavilerle kombinasyonda kullanılmaktadır.

Antimalaryal tedavi

Hidroksiklorokin renal tutulumda ana tedaviye eklenmesiyle 1 yıl sonunda remisyon şansını arttırmakta ve azalmış renal alevlenme ile azalmış son dönem böbrek yetmezliği verileri elde edilmektedir.

Siklofosfamid

Alkilleyici ajan olan siklofosfamid orta ve şiddetli hastalıkta intermittant pulse kullanımı (aylık 750 -1000 mg veya iki haftada bir 500 mg) tercih edilen seçenek haline gelmiştir. Toksisiteleri arasında hemorajik sistit, lökopeni ve gonadal toksisite vardır.

Mikofenolat Mofetil

MMF, solid organ transplantlarında kullanılan immuno-süpressif bir ajan olup, lupus nefritinin klinik çalışmalarda hem indüksiyon, hem de idamede rejimi olarak kullanılmıştır. Hastaların çoğu 2 gr/gün dozunda tedavi edilirler. Yanıt genellikle 6-8 hafta içinde görülür. Yan etkiler arasında, lökopeni, bulantı, diyare ve infeksiyon vardır. Pulse siklofosfamid tedavisine dirençli hasta grubunda MMF ile renal fonksiyonlar ve proteinüri açısından kısmi yanıt alınan hastalar mevcuttur. Bu hastalarda remisyon nadiren sağlanmakla birlikte, siklofosfamidin başarısız olduğu durumlarda ya da infertilite yan etkisi nedeniyle siklofosfamidin tercih edilmediği grupta MMF seçilecek bir tedavi yöntemidir.

Azatiopürin (AZA)

Lupus nefritinde ACR 2012'ye göre remisyon indüksiyon tedavisi yerine idame tedavisi olarak kullanımının ön planda tutulması önerilmektedir.

Siklosporin A (CsA)

CsA ile tedavi edilen lupuslu hastaların çoğunda ilacın böbrek dışı tutulumlar üzerine etkileri rapor edilmiş olup, bu hastaların çok azında aktif nefrit tedavi edilmiştir. Dirençli lupus nefrit vakalarında kullanılmaktadır.

Takrolimus

CsA gibi kalsinörin inhibitörüdür. Dirençli lupus nefrit vakalarında kullanılmaktadır.

Rituximab

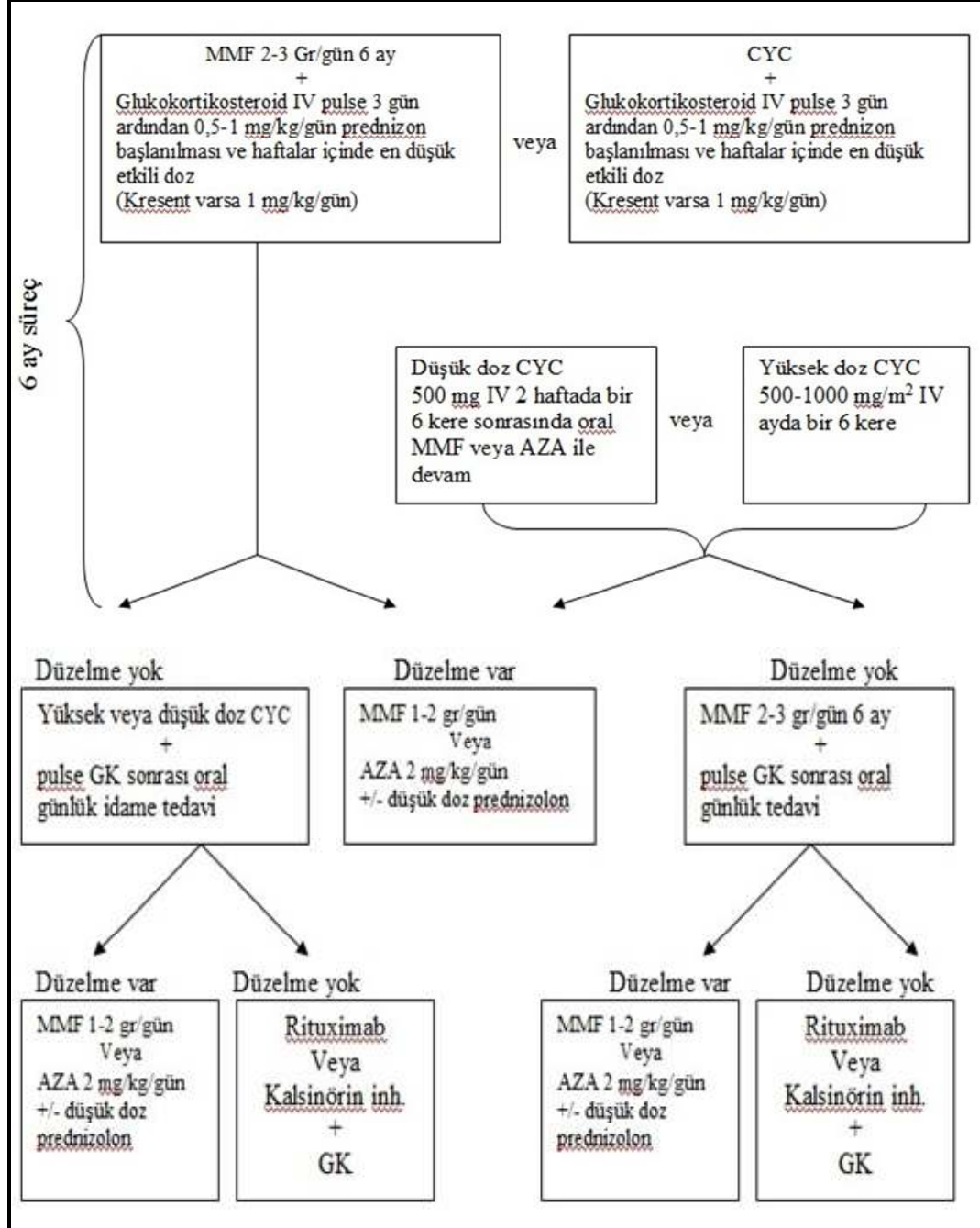
B hücreleri antijen-sunan hücreleri ve T hücre fonksiyonlarını düzenlerler, sitokinleri üretiler ve sekonder lenfoid doku organizasyonun oluşumu ve idamesinde kilit rol oynarlar (94). Rituximab kimerik murine-insan monoklonal antikoru olup CD20 antijenine spesifik olarak bağlanır. CD20 pre-B'den aktive B'ye kadar olan B hücrelerinde salgılanmaktadır, plazma hücrelerinden ise salgılanmamaktadır. Rituximab, periferik kanda CD20 pozitif hücrelerin yok olmasını sağlamakla birlikte, plazma hücreleri tarafından antikör üretimi devam eder ve periferik B hücreleri tedaviden 4-12 ay sonra tekrar görülürler. SLE'li hastalarda rituximab tedavisinin otoantikör azaltılmasının ötesinde, T hücrelerin deaktivasyonu ve kostimülatör moleküllerin downregülasyonu gibi immünolojik etkileri de vardır (95). SLE'li hastalarda rituximab tedavisi deneyimleri, kontrollü olmayan, çeşitli hastalık belirtileri olan (renal, nörolojik tutulum, sitopeni, serozit) ve genel olarak geleneksel immünosupresif tedaviye dirençli olgu serilerinden kaynaklanmaktadır (96,97). Endikasyon dışı onay alınarak en çok kullanılan ilaçtır.

Belimumab

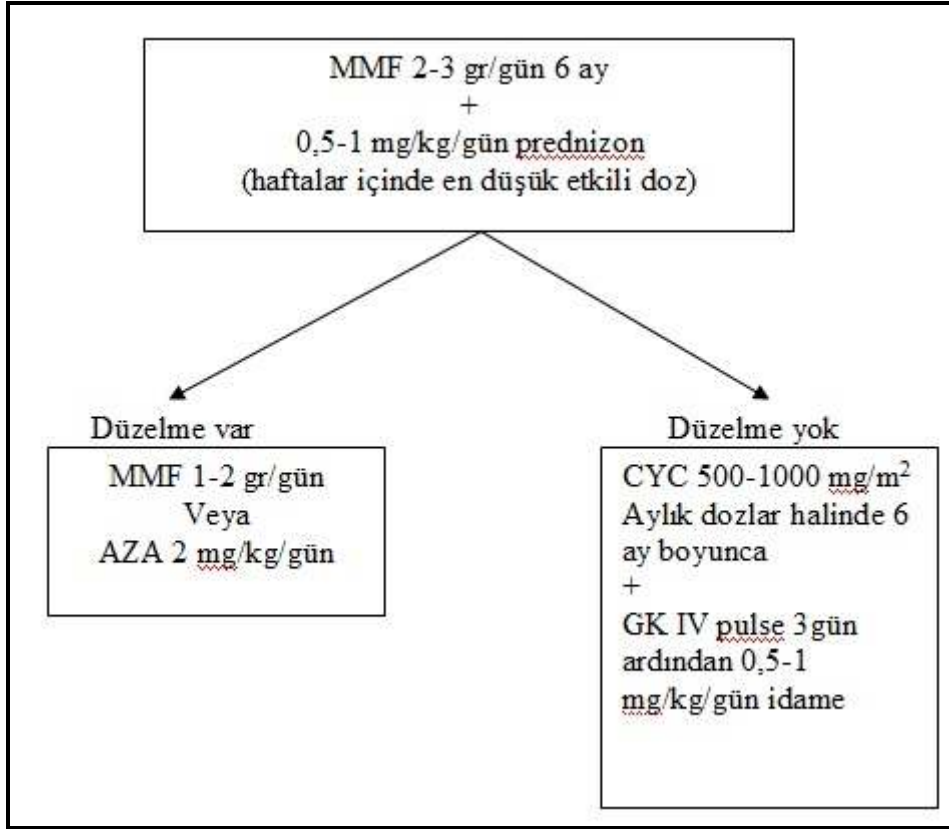
Anti-BLyS veya BAFF inhibitörü olarak etki göstermektedir. SLE tedavisinde kullanılan ilk Food and Drug Administration (FDA) onaylı biyolojik ajandır.

Class 1 lupus nefritinde böbrek dışı bulguların tedavisi önerilmektedir. Class 2 lupus nefritinde; <1 gr/gün proteinüri varlığında böbrek dışı bulguların tedavisi, 3 gr/gün ve üzeri proteinüri varlığında kortikosteroidler veya kalsinörin

inhibitörleri önerilmektedir. Class 3 ve 4 lupus nefriti tedavisi Şekil 2.1’de, Class 5 lupus nefriti tedavisi Şekil 2.2’de belirtilmiştir (98).



Şekil 2.1. Class 3 ve 4 Lupus nefriti tedavi algoritması (ACR 2012 Lupus nefrit kılavuz önerisi).



Şekil 2.2. Class 5 Lupus nefriti tedavi algoritması (ACR 2012 Lupus nefrit kılavuz önerisi).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu geriye dönük çalışma 1 Ocak 2013 – 29 Nisan 2013 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Romatoloji Polikliniğine başvuran 18 yaş üstü SLE tanısı almış hastaların verileri değerlendirilerek yapıldı. Çalışma için Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi'nden lokal etik kurul onayı alındı.

SLE tanılı hastaların verilerine Akdeniz Üniversitesi Hastanesi takip programı olan MediHasta® kayıtlarından ulaşıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, organ tutulumları, renal biyopsi sonuçları, hastaların tedavide kullandıkları ilaçlar, laboratuvar sonuçları, SLEDAİ puanları (tanı anında veya polikliniğimize ilk başvuruda, tedavi değişikliğinde, son visit değerlendirmesinde) ve tedaviye yanıtları hasta veri toplama formuna kaydedildi.

Lupus nefritli hastaların aldıkları tedaviler ve yanıtları değerlendirildi. Tam yanıt, parsiyel yanıt, yanıtızlık ve relaps olarak 4 tanımlama yapıldı.

Tam yanıt kriteri; 24 saatlik idrar analizinde $<0,3$ gr proteinüri beraberinde stabil renal fonksiyon (normal serum kreatinin veya bazal değerden %15'ten fazla artış olmaması) olarak tanımlandı. Parsiyel yanıt; 24 saatlik idrar analizinde $0,3 - 2,9$ gr ve bazal proteinürinin %50 azalması beraberinde stabil renal fonksiyon olarak tanımlandı. Yanıtızlık kriteri; remisyon indüksiyon tedavisi veya idame tedavi sonrası 24 saatlik idrarda protein $>0,5$ gr olması veya kreatinin değerinde %50 artış olarak belirlendi. Tam yanıt sonrası (tedavi altında veya immunsupresif tedavi tamamlandıktan sonra) 24 saatlik idrarda protein $>0,5$ gr ve kreatinin %50 artış olması relaps olarak değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Toplanan veriler istatistiksel analiz için SPSS 16.0 for Windows® (Statistical Package for the Social Sciences Inc. Chicago, Illinois, USA) programına kaydedildi.

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Kikare testi, numerik değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda Student T

testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Böbrek tutulumu olan ve olmayan hastalarda prediktif faktörleri belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldı. Tüm hipotezler çift yönlü olarak kuruldu ve alfa kritik değeri 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1 Ocak 2013 ile 29 Nisan 2013 tarihleri arasında İç Hastalıkları Romatoloji polikliniğine başvuran SLE tanısı almış 140 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri Çizelge 4.1’de belirtilmiştir.

Çizelge 4.1. Hastaların genel özellikleri.

Cinsiyet (K/E)		126/14 (%90/ %10)	
Yaş (min-max)		43,8±11,8 (21 -72)	
		n	%
Eklem(artralji+artrit) tutulumu		132	94,3
Cilt tutulumu		52	37,1
Renal tutulum		33	23,6
Hematolojik tutulum		28	20
Akciğer tutulumu		11	7,9
Antifosfolipid antikor sendromu		10	7,1
Santral sinir sistemi tutulumu		5	3,6
Gastrointestinal sistem tutulumu		1	0,7
ANA paterni	Homojen	83	59,3
	Benekli	37	26,4
	Nükleolar	8	5,7
	Negatif	12	8,6
ANA titresi	1/100	37	26,4
	1/320	16	11,4
	1/640	13	9,3
	1/1000	62	44,3
	Negatif	12	8,6

Çizelge 4.2’de hastaların polikliniğimizde kayıtlı ilk vizitleri bulguları bazal değer olarak belirtildi.

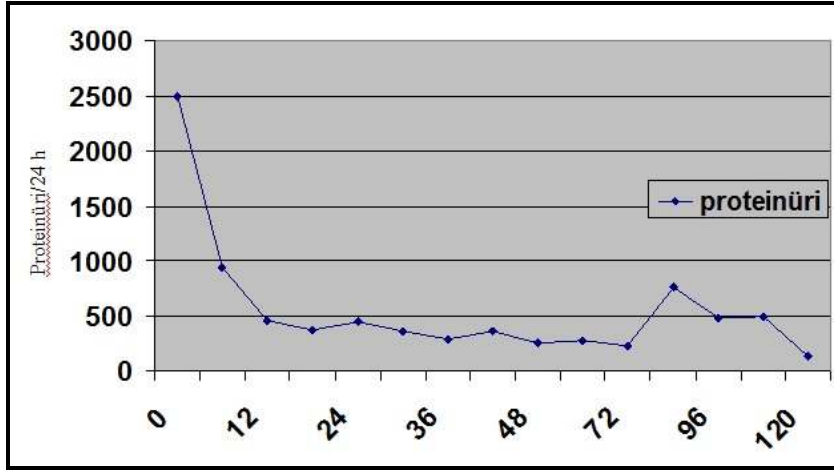
Çizelge 4.2. Hastaların polikliniğimizde kayıtlı bazal bulguları.

	Ortalama±SD
Hemoglobin	11,9±2,0
Lökosit	6310±2518
Nötrofil	3956±1983
Lenfosit	1650±908
Platelet	234414±91331
BUN	14,21±7,64
Kreatinin	0,90±1,15
C3	93,9±31,8
C4	14,9±8,5
Sedimentasyon	36,0±25,2
CRP	0,91±2,01
ALT	21,3±12,3
AST	23,8±18,0
Proteinüri	481±1395
SLEDAİ	10,9 ±9,8

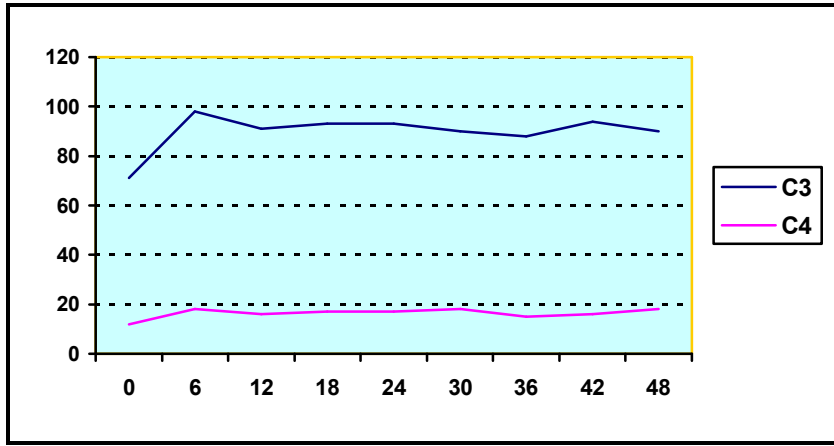
Hastaların ilk vizitinde ortalama SLEDAİ değeri incelendiğinde 10,9±9,8 saptandı. İlk vizit SLEDAİ değerleri 5’in üzerinde olan 105 hasta (%75) ve 5’in altında olan 35 hasta (%25) saptandı. Antids-DNA düzeyi ise 43 (%30,7) hastada pozitif, 97 (%69,3) hastada negatif saptandı.

Cinsiyet ve organ tutulumu ilişkisi incelendiğinde organ tutulumu açısından cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır. Ayrıca cinsiyet ile ANA titre, ANA patern, antids-DNA pozitifliği, antikardiyolipin antikor IgM ve IgG pozitifliği, lupus antikoagülanı düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır.

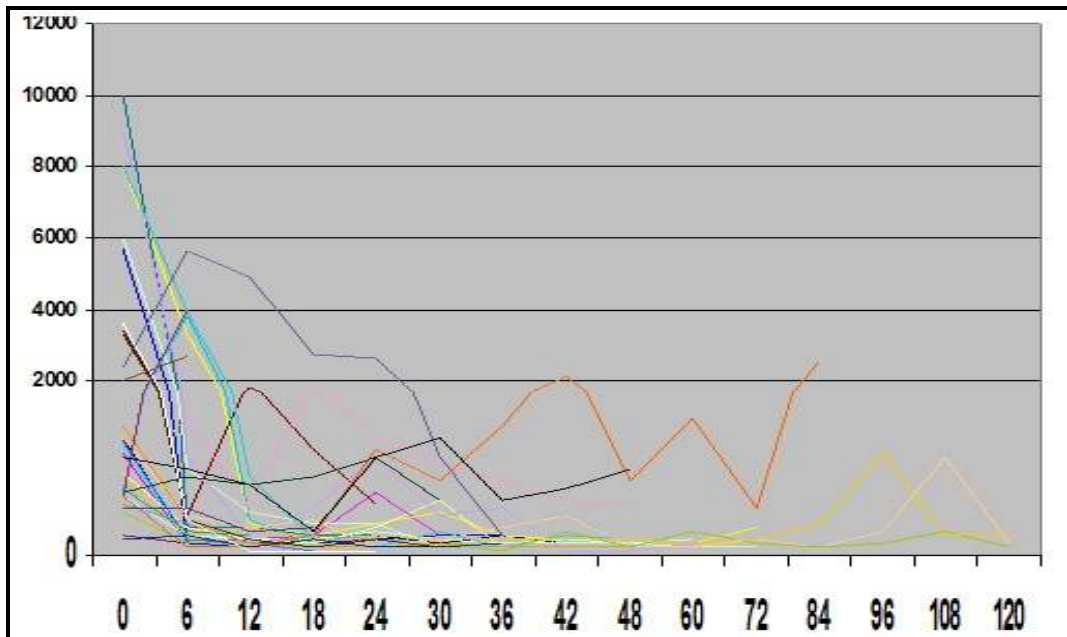
140 SLE hastasının 120 aylık takip sürecinde ortalama proteinüri düzeyi Şekil 4.1’de, hastaların tek tek proteinüri düzeyi Şekil 4.3’de gösterilmiştir. 48 aylık takip sürecinde hastaların C3 ve C4 düzeyi ortalamaları Şekil 4.2’te gösterilmiştir.



Şekil 4.1 140 hastanın 120 ay içinde ortalama proteinüri düzeyi gösteren grafik



Şekil 4.2. 48 aylık takip sürecinde hastaların C3 ve C4 düzeyi.



Şekil 4.3. 140 hastanın 120 aylık süreçte proteinüri düzeylerinin grafiği

Proteinüri miktarı için üst sınır 300 mg/gün kabul edilerek hastaların ilk müracaatında 300 mg/gün üzerinde ve altında olan hastaların sonuçları kendi aralarında karşılaştırıldı. Proteinürisi olan hastalarla olmayan hastaların sonuçları Çizelge 4.3’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.3. Değişken ile 300 mg proteinüri.

	Proteinüri		P değeri
	(>300 mg/gün)	(<300 mg/gün)	
Yaş	39,9±11,5	44,8±11,8	0,053
Hemoglobin	10,9±2,4	12,2±1,7	0,001
Lökosit	5864±2772	6447±2451	0,277
Nötrofil	3839±1915	4001±2010	0,702
Lenfosit	1423±892	1718±913	0,127
Platelet	228107±90048	235973±92522	0,687
Kreatinin	0,98±1,0	0,74±0,53	0,093
C3	77,9±34,0	98,5±29,9	0,002
C4	14,1±9,6	15,2±8,3	0,559
Sedimentasyon	48,5±26,9	32,5±23,9	0,003
CRP	1,9±3,8	0,6±1,0	0,002
ALT	19,3±8,0	21,9±13,3	0,308
SLEDAİ	21,7±14,2	8,3±5,9	0,000
Cilt tutulumu	%14	%44	0,004
Akciğer tutulumu	%7	%8	1
Renal tutulum	%79	%10	0,000
Santral sinir sistemi tutulumu	%10	%1	0,570
Hematolojik tutulum	%14	%21	0,443
APAS	%10	%6	0,424
Gastrointestinal sistem tutulumu	0	%0,9	1
Eklem tutulumu	%100	%92	0,359
Antids-DNA	%57	%23	0,001

120 aylık takiplerinde lupus nefriti gelişen 33 hastanın özellikleri çizelge 4.4’te gösterilmiştir.

Çizelge 4.4. Lupus nefritli hastaların tedavi şeması.

Hasta	Cins	Yaş	Biyopsi	1.Remisyon- İndüksiyon	Sonuç	1.İdame	Sonuç	2.Remisyon- İndüksiyon	Sonuç	2.İdame	Sonuç	Ek bilgi	Takip Süresi
1.	K	36	2	AZA	CR	AZA	CR	-	-	-	-	-	60
2.	K	29	4	CYC (6ay)	CR	AZA	CR	-	-	-	-	-	30
3.	E	33	4	CYC (6ay)	PR	CsA	CR	-	-	-	-	-	72
4.	K	33	4	CYC (6ay)	CR	MMF	CR	-	-	-	-	-	24
5.	E	45	4	CYC (6ay)	CR	MMF	CR	-	-	-	-	-	24
6.	K	24	4	MMF	PR	MMF	PR	-	-	-	-	-	24
7.	K	52	*3/5	CYC(12 ay)	CR	MMF	CR	-	-	-	-	-	24
8.	K	51	4	CYC (6ay)	CR	AZA	CR	-	-	-	-	-	36
9.	E	51	5	CYC (?)	PR	AZA	PR	MMF	CR	MMF	CR	-	24
10.	K	43	5	MMF	CR	AZA	CR	-	-	-	-	-	60
11.	K	56	4	CYC(12 ay)	PR	AZA	CR	-	-	-	-	-	72
12.	K	30	4	CYC (6ay)	CR	AZA	CR	AZA+RTX	CR	AZA+RTX	CR	-	36
13.	K	26	2	AZA	CR	AZA	CR	-	-	-	-	-	48
14.	K	23	2	AZA	PR	AZA	PR	-	-	-	-	-	48
15.	K	44	5	CYC (6ay)	PR	AZA	CR	-	-	-	-	-	60
16.	K	61	3	AZA	CR	AZA	CR-rem relaps	AZA	CR	AZA	CR	-	120
17.	K	32	5	CYC (6ay)	CR	MMF	CR	-	-	-	-	-	18
18.	K	24	2	CYC(12 ay)	CR	MMF	CR	-	-	-	-	-	48
19.	K	55	3	MMF	CR	MMF	CR	-	-	-	-	-	120
20.	K	40	4	CYC (6ay)	CR	MMF	CR-rem relaps	CsA	CR	CsA	CR	-	120
21.	K	46	2	AZA	CR	AZA	CR	-	-	-	-	-	48
22.	K	42	*2/4	MMF	Yanitsiz	-	Yanitsiz	CsA	Yanitsiz	-	-	3.remi-ind.CYC(12 ay) / PR 4.remi-ind RTX / Yanitsiz AZA.....Bilinmiyor	84
23.	K	31	4	CYC(4 AY)	Yanitsiz	-	-	RTX	PR	AZA	CR	-	36
24.	K	45	3	AZA	CR	AZA	CR	-	-	-	-	-	24
25.	K	72	4	CYC (6ay)	CR	AZA	CR	-	-	-	-	-	36
26.	E	32	3	MMF	CR	MMF	CR	-	-	-	-	-	12
27.	K	44	3	CYC (6ay)	PR	MMF	Yanitsiz	AZA	PR	AZA	PR	-	30
28.	K	44	4	CYC (6ay)	CR	AZA	CR	-	-	-	-	-	30
29.	K	29	BR	CYC(4 ay)	Yanitsiz	-	-	-	-	-	-	-	4*
30.	E	33	BR	tedavi red	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31.	K	40	BR	tedavi red	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32.	K	39	BR	AZA	PR	AZA	PR	-	-	-	-	-	48*
33.	K	30	6	renal bx	-	-	-	-	-	-	-	-	24

* Takip dışı kalmış, BR: Biopsi kabul etmemiş TAR: Tedavi altında relaps

Lupus nefritli hastaların genel özellikleri Çizelge 4.5’de verilmiştir.

Çizelge 4.5. Lupus nefritli hastaların cinsiyet durumu ve biyopsi sonuçları.

Cinsiyet (K/E)		28/5 (%84,8 / %15,2)
Biyopsi sonucu	Class 2	5 (%15,2)
	Class 3	5 (%15,2)
	Class 4	13 (%39,4)
	Class 5	5 (%15,2)
	Class 6	1 (%3)
	Biyopsi yapılmayan	4 (%12)

33 lupus nefriti ile takibe alınan hastaların %100’ü oral steroid, %85’i hidroksiklorokin tedavisi almıştır. Bir hasta renal transplant olduğu, 2 hasta tedavi reddettiği için remisyon indüksiyon tedavisi verilmemiş olup, 30 hastanın (28 hasta biyopsi yapılan ve biyopsi reddeden immunsupresif alan 2 hasta) verileri incelenmiştir.

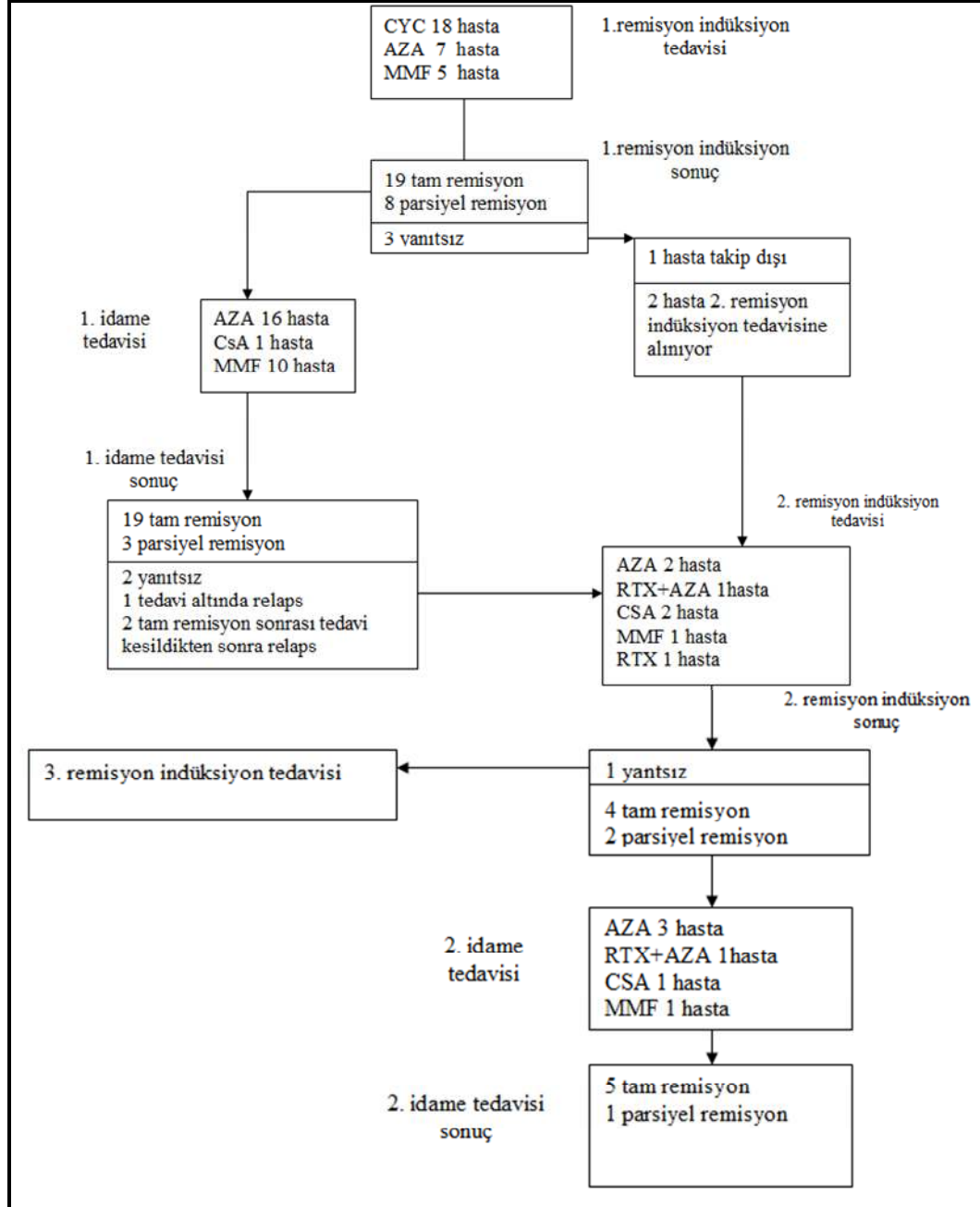
1. remisyon indüksiyon tedavisinin içerikleri Çizelge 4.6’da verilmiştir.

Çizelge 4.6. 1. remisyon indüksiyon tedavisi.

Tedavi	n	Yüzde (%)
CYC*	18	%60
MMF	5	%16,7
AZA	7	%23,3
Toplam	30	%100

* CYC tedavisi 4-12 ay arasında verilmiştir. CYC alan hastaların %67’si 6 ay tedavi almıştır.

Remisyon indüksiyon - idame tedavileri ve yanıtları şekil 4.3’de anlatılmıştır.



Şekil 4.4. Remisyon indüksiyon - idame tedavileri ve yanıtları.

30 lupus nefriti hastasından 1 tanesi 3.remisyon indüksiyon tedavisi olarak CYC (12 ay) verilmiş, parsiyel remisyon sağlanmıştır. 4. remisyon indüksiyon tedavisine geçilmiş RTX verilmiş ancak yanıtı olmadığı gözlenmiştir. AZA tedavisine başlanmıştır.

Takipler tamamlandıktan sonra alınan nihai sonuç Çizelge 4.7’te belirtilmektedir.

Çizelge 4.7. Takiplerin tamamlanması ile elde edilen nihai sonuçlar.

Yanıt	n	Yüzde (%)
Tam yanıt	24	%80
Parsiyel yanıt	3	%10
Yanıtızsız	1	%3,3
Takipsiz	2	%6,7

Renal biyopsi sonuçları ile takip sonu nihai sonuç değerlendirilmesi Çizelge 4.8’te verilmiştir.

Çizelge 4.8. Nihai sonuç ve biyopsi sonucu ilişkisi.

Biyopsi sonucu	n	Tam yanıt	Parsiyel yanıt	Yanıtızsız
Class 2	5	4	1	0
Class 3	5	4	1	0
Class 4	13	11	1	1
Class 5	5	5	0	0

Renal biyopsi sonuçları ile uygulanan 1. remisyon indüksiyon tedavileri çizelge 4.9’de belirtilmiştir. 1.remisyon indüksiyon tedavisinde uygulanan medikasyonların etkinliğinin karşılaştırılması yapılmış Çizelge 4.10’da belirtilmiştir.

Çizelge 4.9. Renal biyopsi sonuçları ve uygulanan 1. remisyon indüksiyon tedavileri.

Biyopsi sonucu	AZA n(%)	MMF n(%)	CYC n(%)	Hasta sayısı
Class 2	4 (%80)	0 (%0)	1 (%20)	5
Class 3	2 (%40)	2 (%40)	1 (%20)	5
Class 4	0 (%0)	2 (%15)	11 (%85)	13
Class 5	0 (%0)	1 (%20)	4 (%80)	5

Çizelge 4.10. 1. remisyon indüksiyon tedavisinde uygulanan medikasyonların etkinliğinin karşılaştırılması.

Remisyon indüksiyon 1 tedavileri	Tam yanıt n (%)	Parsiyel yanıt n (%)	Yanıtız n (%)
AZA	5 (%71)	2 (%29)	0
CYC	11 (%61)	5 (%28)	2 (%11)
MMF	3 (%60)	1 (%20)	1 (%20)

Lupus nefritli hastaların 1. remisyon indüksiyon tedavisinde aldıkları medikasyonların (AZA, CYC, MMF) tedaviye yanıt oranları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p:0,841)

Tanı konulduğu dönemde böbrek tutulumu olmayan fakat takiplerinde böbrek tutulumu gelişen 11 hasta ile hiç böbrek tutulumu olmayan 107 hastanın bulguları karşılaştırıldı. Takiplerinde lupus nefriti gelişen hastaların ilk tanı anında C3 (p:0,011), C4 (p:0,003) düzeyleri düşük, proteinüri miktarlarının (p:0,004) daha fazla olduğu görüldü. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda istatistiksel olarak anlamlı saptanan değişkenler lojistik regresyon analizine alındı. Lojistik regresyon analizinde hastanın tanı anında proteinüri düzeyinin 300 mg/dl üzerinde olmasının bağımsız risk faktörü olduğu ve gelecekteki böbrek tutulumunu öngörmede anlamlı olabileceği sonucu saptanmıştır (p:0,021 Odds ratio:1,008 %95 CI 1,001-1,014).

5. TARTIŞMA

SLE hücre çekirdek elemanlarına karşı antikor yapımı ile karakterize, çeşitli organların kapillerlerinde immün komplekslerin ve patojen otoantikörlerin birikmesiyle oluşan multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Bu çalışmada SLE hastalarının genel özellikleri ve organ tutulumları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Epidemiyolojik çalışmalarda SLE'nin orta yaş gruplarında kadınlarda erkeklerden daha yüksek insidansa sahip olduğu gösterilmiştir. Kadın erkek oranının farklı toplumlarda 7-15/1 olarak bulunmuştur (7,8,100). Türkiye'de yapılan bir çalışmada kadın ve erkek bu oranın 11:1 olduğu belirlenmiştir (101); çalışmamızda hastalığın kadınlarda erkeklerden 9 kat daha fazla olduğunu saptadık. Bulgumuz literatür bulguları ile uyumludur.

Çalışmamızda 132 hastada (%94.3) artrit ve/veya artralji belirlenmiştir. Bu oran ülkemizde yapılan bir çalışmada %80,1 olarak saptanmıştır (101). Literatürde tanı ve takipte artrit /artralji hastaların %83-95'inde görüldüğü bildirilmiştir (102) ve bizim bulgumuz literatür ile uyumludur.

Mukokutanöz tutulum SLE'li olguların %85'inde görülebilmektedir (103,104). Çalışmamızda cilt tutulumu %37.1 saptanmış olup, literatürden daha düşüktür. Bunun nedeni oral ülser gibi lupusa spesifik olmayan deri bulgularının kayıtlarımızda olmaması ve fotosensitivitenin subjektif değerlendirilmesini düşündürmektedir (105).

Nörolojik tutuluş ise olgularımızın %3,6'sında saptanmış olup, ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada %8,6'sında saptanmıştır (101). Değerlendirme retrospektif olarak yapıldığından psikoz ya da SVO gibi majör tutuluşlu olgular nörolojik tutuluş olarak değerlendirilmiştir. Literatürde de SVO %4,2 ve psikoz %7-11 gibi oranlarda bildirilmektedir. %80'lerde olabileceği bildirilen kognitif disfonksiyona ilişkin veri retrospektif tasarım nedeniyle elde edilememiştir (106).

Çalışmamızda akciğer tutulumu %7.9 oranında saptanmış, ülkemizde yapılan çalışmada saptanan %7 oranı ile uyumludur (101). Literatürde tanı anında %2-12 oranında akciğer tutulumu mevcut olup takipte bu oranın arttığı belirtilmektedir (102).

Hematolojik tutulum çalışmamızda %20 olarak saptanmıştır. Ülkemizde oran %50-60 (105), literatürde %50-70 civarındadır (102). Çalışmamızda saptanan düşük düzeydeki hematolojik tutulumun, ön planda hastaların büyük kısmının başlanılan bir tedavi sonrasında kayıt altına alınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Lupus hastalarında %95-98 oranında ANA pozitifliği beklenirken hasta grubumuzun %8,6'sında negatif olarak saptanmıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ANA %98,4 oranında pozitif saptanmıştır (101). SLE'de ANA pozitifliği %100'e yakındır. ANA negatif SLE kavramı tartışmalıdır. Bu çalışmada ANA negatiflik oranı yüksektir. Fakat bu hastaların tümünde kliniğimize kabulden önce verilmiş olan tedaviler nedeniyle ANA'nın negatifleştiğini düşünüyoruz.

Hastaların %59,3'ünde ANA paterni literatür ile uyumlu olarak homojen olduğu görülmüştür (11,99). Çalışmamızda ANA dilüsyon değerlendirildiğinde yaklaşık olarak %30 düzeyinde düşük dilüsyon değeri saptanmıştır.

Lupus seyrinde organ tutulumları incelendiğinde renal tutulum klinik takipte önemli rol oynamaktadır. Siyah ırkta renal hastalık ve son dönem böbrek yetmezliği beyaz ırka göre daha yüksek oranda ve daha genç yaşta görülmektedir (107). 140 hastanın organ tutulumlarını incelediğimizde tanı esnasında lupus nefriti saptanan hasta oranı %15'dir. 120 aylık takip sonunda renal tutulum 33 hasta ile %23,6 oranında saptanmıştır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada renal tutulum %38,1 oranında saptanmıştır (101). Literatürde ise hastalarda %30-50 oranında hastalık seyri sürecinde renal tutulum prevalansı gözlenmektedir (11).

Çalışmamıza dahil olan 140 hastanın ilk müracaat proteinüri düzeyi 300 mg/gün sınır alındığında proteinüri mevcut olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı hemoglobin düşüklüğü, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, C3 düşüklüğü, anti ds-DNA pozitifliği, SLEDAİ yüksekliği, daha az cilt tutulumu ve daha fazla renal tutulum saptanmıştır. 300 mg/gün üstünde proteinüri düzeyi ile renal tutulum, hastalık aktivasyon skoru yüksekliği, akut faz reaktanların yüksekliği ve hipokomplementemi ilişkisi renal tutulum takibi için önemli olabileceği görülmüştür. Sonuç olarak tanı anında mevcut 300 mg/gün üzeri proteinüri düzeyinin lupus nefriti gelişimini öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı olduğu

saptanmıştır. Lupus nefriti değerlendirmede kabul edilen 500 mg/gün sınır değerinin aşağıya çekilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Lupus nefrit tanılı hastaların renal biyopsi değerlendirmesinde %39,4 ile en çok Class 4 lupus nefriti saptanmıştır. Literatürde de en sık histopatolojik tipler içinde Class 4 görülmektedir (108). En sık Class 4 saptanmasının muhtemel nedeni ise biyopsinin sadece proteinürisi olan hastalara yapılıyor olmasıdır.

Çalışmamızda 33 lupus nefriti ile takibe alınan hastanın %100'ü oral steroid, %85'i hidroklorokin tedavisi almıştır. Bir hasta renal transplant olduğu, 2 hasta tedavi reddettiği için remisyon indüksiyon tedavisi verilmemiştir. 2003-2013 yılları arasında takip ettiğimiz tedavi alan 30 hastanın verileri değerlendirilmiştir. 1. remisyon indüksiyon tedavisi olarak %60 oranında intravenöz pulse siklofosfamid, %23,3 oranında AZA, %16,7 oranında MMF tercih edilmiştir. Class 3, Class 4 ve Class 5 lupus nefriti tanısı ile 1. remisyon indüksiyon tedavisi olarak AZA, CYC, MMF tedavilerinden birini alan hastaların tedavi etkinlikleri incelendiğinde istatistiksel fark olmadığı gözlenmiştir. IV pulse siklofosfamid uzun yıllar lupus nefritinin gold standart tedavisi olmuştur. MMF'in 2000'li yılların 2. yarısında etkinliğinin IV siklofosfamidden düşük olmadığı bildirildikten sonra MMF kullanım sıklığı artmıştır (109). Son kılavuzlarda proliferatif lupus nefriti tedavisinde birinci sırada önerilmiştir. MMF kontrendike, tolere edemeyen veya yanıtı olmayan hastalarda siklofosfamid önerilmektedir (110). Bizim bulgularımız kliniğimizde IV siklofosfamidin daha fazla tercih edildiğini göstermektedir. Bunun nedeni sosyal güvenlik kurumları tarafından geri ödemenin yapılmaması ve ancak siklofosfamid yanıtı olmayan hastalarda endikasyon dışı onam verilmesidir. Son yıllarda MMF tercihlerinde artış olduğu göze çarpmaktadır. AZA Class 2 lupus nefriti olan hastalarda remisyon tedavisi olarak ve proliferatif lupus nefrit vakalarında idame tedavi olarak en sık kullanılan immunsupresif konumundadır.

Remisyon indüksiyon sonrası idame tedavi olarak %59 oranında AZA ve %37 oranında MMF ile hasta takibine devam edilmiştir ki literatür ile uyumlu tercihlerdir (98). Yapılan bir metaanalizde lupus nefriti idame tedavisinde MMF ve AZA tedavileri karşılaştırılmış ve etkilerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır

(111). Ülkemizde AZA kullanımı MMF kullanımına göre sosyal güvenlik kurumu uygulamaları nedeniyle daha kolay olduğundan tercih edilmiş oranı daha yüksektir.

Refrakter hastalık için literatürde MMF kullanımı varlığında siklofosfamid veya rituximab, siklofosfamid kullanımı varlığında MMF veya rituximab ile tedavinin değiştirilmesi yönünde öneri vardır (110). Rituximab 3 hastamızda refrakter hastalık sürecinde kullanılmış olup, 2 hastada remisyon sağlanmış ancak 1 hastada sağlanamamıştır. Rituximab (anti-CD20) B lenfositleri hedef alan bir monoklonal antikordur. SLE patogeneğinde oldukça önemli birçok otoantikorun üretiminde rol oynayan B lenfositleri tedavide önemli bir hedeftir. Rituximab'ın lupusta etkin olduğuna dair birçok vaka serisi olmasına rağmen faz 3 klinik çalışmalarda hem aktif lupus (112), hem de aktif proliferatif lupus nefritinde (113) etkinliğinin placebo'dan üstün olmadığı görülmüştür. Bu sonuç çalışma dizaynları veya çalışmaya alınan hastaların özellikleri ile ilgili olabilir. Çünkü B lenfositleri hedef alan diğer bir ajan olan Belimumab'ın etkinliğini gösteren iki çalışma (114,115) yayınlanmış ve Belimumab dirençli lupus vakalarında FDA onayı almıştır. Rituximab'ın etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla gösterilememiş olmakla birlikte çok sayıda vaka serisinde etkinlik gözlemlendiği ve klinik deneyim kazanıldığı için tedavi önerisi olarak refrakter hastalıkta kılavuzda yerini almaktadır.

Refrakter hastalıkta kalsinörin inhibitörleri, IVIG, Plazmaferez tedavileri de önerilmektedir (98). 2 hastamız 2. remisyon indüksiyon tedavisi olarak bir kalsinörin inhibitörü olan CsA tedavisi almıştır. Hastalardan birine tam yanıt alınmış, diğerine ise yanıt alınamamıştır.

Anti Tumor Nekrozis Faktör (anti-TNF) grubu ilaçlar özellikle infliximab, etanercept, adalimumab romatolojik hastalıklarda yaklaşık 15 yıldır kullanılmaktadır. Anti-TNF ilaçların metotreksat başta olmak üzere hastalığı modifiye edici ilaç tedavisine (DMARD) dirençli romatoid artritte semptom ve bulguları iyileştirdikleri, eklem hasarının ilerlemesini baskıladıkları ve fiziksel fonksiyonu düzelttikleri çeşitli kontrollü ve uzun izlem süreli gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir. Anti-TNF ilaçlar NSAİİ tedavisine dirençli ve aktif ankilozan spondilit hastalarında hızlı klinik iyileşme ve kısmi remisyon sağlamakta, fiziksel fonksiyonu ve yaşam kalitesini düzeltmekte, artmış akut faz

yanıtını normale döndürmektedirler. Lupus nefriti tedavisi olarak çalışmamızda anti-TNF tedavi kullanılan hastamız yoktur. Literatürde Anti-TNF ilaçlar değerlendirilmiş ancak yeterli yanıt sağlanamamıştır (116). Ayrıca bazı Romatoid Artrit vakalarında Anti TNF tedaviler ilaca bağlı lupus tablosunu oluşturmuştur (117).

Remisyon indüksiyonu tedavileri sonucunda %80 oranında komplet remisyon, %10 parsiyel remisyon oranı elde edilmiştir. Literatürde bu oran %60 civarındadır (110). Oranın yüksek olma sebebi tedavi sürecinde hayatını kaybeden hastaların dosyalarına ulaşılammış olmasından kaynaklanması olasıdır. Ülkemizde yapılan ilk lupus mortalite çalışmasına 428 hasta alınmış, 60 ay takip sonucunda 19 hasta kaybedilmiştir. Ölüm nedenleri arasında iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve sepsis ilk 3 sıradadır (118).

Dirençli lupus vakalarının tedavisinde ülkemizde olmadığı için kullanılamayan Belimumab ilk FDA onaylı biyolojik ajandır. BLYS spesifik inhibitörüdür. Çalışmamızda bu ajanı alan hasta yoktur. Randomize, plasebo kontrollü, faz 3 çalışması ile otoantikor pozitif SLEDAI indeksi en az 6 olan hastalarda B hücre stimülasyonunun inhibe edildiği gösterilmiştir (115). Yeni bir terapötik ajan olduğu için henüz tedavi kılavuzlarında yerini almamıştır.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı, geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılmış olmasıdır. Hastaların bazı datalarının kayıtlara geçmemiş olması olasıdır. Ayrıca, takiplerini bırakmış veya hayatını kaybetmiş hastaların datalarına ulaşılammıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) SLE multiorgan tutulumunun bulunduğu geniş bir klinik çeşitlilik gösteren ve tahmin edilemeyen bir klinik süreç izleyen, prototipik otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır.
- 2) Hastalığın ilk 10 yılında en sık mortaliteye yol açan nedenlerin başında nefrit ve enfeksiyon vardır. En ciddi bulgu nefrit kabul edilir. Hastaların her visitinde anamnez, fizik muayene, kreatinin düzeyi, idrar analizi, spot idrar protein ve spot idrar kreatinin değerlendirmesi yapılmalıdır.
- 3) Çalışmamızda tanı anında proteinüri düzeyinin 300 mg/dl üzerinde olmasının bağımsız risk faktörü olduğu ve gelecekteki böbrek tutulumunu öngörmeye anlamlı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.
- 4) SLE’de tedavi organ tutulumuna göre planlanmalıdır.
- 5) Renal biyopsi, renal hastalığın doğru belgelenmesinde en uygun bilgiyi verir.
- 6) Lupus nefritinde etkin tedavi, renal tutulumunun erken evresinde, skar oluşumu, atrofi ve fibrozis gelişmeden önce tanının konulması ile sağlanır. Glukokortikoid ve immunsupresif ajanlar ve kontrendikasyon olmadığı durumlarda Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve Anjiotensin reseptör blokerleri önemli tedavi modülasyonu oluşturmaktadır.
- 7) Lupus nefriti Class 3, Class 4 ve Class 5 olup, 24 saatlik idrarda 1 gr/gün üzerinde proteinürisi olan hastalara immünsupresif tedavi planlanmalı ve remisyon indüksiyon tedavi sonrasında remisyon sağlanan hastalar idame tedavi ile yakın takip edilmelidir.
- 8) Monoklonal antikorların daha az yan etki ve daha etkili tedavi ile kılavuzlarda ön sıralarda alması beklenmektedir.

7. ÖZET

2003-2013 Yılları Arasında Takip Edilen Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Hastaların Klinik, Tedavi ve Progresyonlarının 10 Yıllık Süreçte Değerlendirilmesi

Sistemik lupus eritematozus (SLE), hücre çekirdek elemanlarına karşı antikor yapımı ile karakterize, organların kapillerlerinde immun komplekslerin ve patojen otoantikorların birikmesiyle ortaya çıkan otoimmün sistemik bir hastalıktır.

Çalışmamızda 2003-2013 yılları arasında polikliniğimize başvuran, SLE tanısı ile takibe alınan 140 hastanın demografik özellikleri, organ tutulumları, otoantikor paterni ve dilüsyon düzeyi, vizitlerde saptanan laboratuvar bulguları ve verilen tedaviler değerlendirilmiş olup, tedavi değişikliklerinde hastalık aktivite indeksi (SLEDAI) hesaplanmıştır. Lupus nefritinde verilen remisyon indüksiyon ve idame tedaviler değerlendirilmiştir. Lupus nefriti gelişiminde prediktif faktörler araştırılmıştır.

Hastaların 126'sı (%90) kadın, 14'ü (%10) erkekti. Yaş ortalaması $43,8 \pm 11,8$ saptandı. Organ tutulumu, ANA titresi ve paterni, Antids DNA pozitifliği ve anti kardiyolipin antikor ve lupus antikoagulanı pozitifliği ile cinsiyetler arası fark saptanmamıştır.

İlk başvuruda 300 mg/gün üzerinde ve altında proteinüri olan hastaların verileri karşılaştırıldı. 300 mg/gün üzerinde proteinürisi olan hastaların hemoglobin değeri daha düşük ($p:0,001$), C3 değeri daha düşük ($p:0,002$) sedimentasyon ve CRP değeri daha yüksek ($P:0,003$, $P:0,002$), SLEDAI puanı daha yüksek ($p:0,000$), cilt tutulumu daha az oranda ($p:0,004$), renal tutulum daha yüksek oranda ($p:0,000$) ve Antids DNA pozitiflik oranı daha yüksek ($p:0,001$) saptanmıştır.

Lupus nefriti saptanan hastaların 28'i (%84,8) kadın, 5'i (15,2) erkekti. Remisyon indüksiyon tedavisi olarak Siklofosfamid, Azatioprin, Mikofenolat Mofetil tedavilerine yanıt oranları arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p:0,841$).

Tanı konulduğu dönemde böbrek tutulumu olmayan fakat takiplerinde böbrek tutulumu gelişen 11 hasta ile hiç böbrek tutulumu olmayan 107 hastanın bulguları karşılaştırıldı. Takiplerinde lupus nefriti gelişen hastaların ilk tanı anında C3 (p:0,011), C4 (p:0,003) düzeyleri düşük, proteinüri miktarlarının (p:0,004) daha fazla olduğu görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı saptanan değişkenler lojistik regresyon analizine alındı. Tanı anında proteinüri düzeyinin 300 mg/dl üzerinde olmasının bağımsız risk faktörü olduğu ve gelecekteki böbrek tutulumunu öngörmede anlamlı olabileceği sonucu saptanmıştır (p:0,021 Odds ratio:1,008 %95 CI 1,001-1,014).

Anahtar sözcükler: Sistemik Lupus Eritematozus, Proteinüri, Lupus Nefriti.

8. ABSTRACT

The 10 Years Clinical, Treatment and Progression Evaluation of the Systemic Lupus Erythematosus Patients Followed-Up Between the Years 2003-2013

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by accumulation of pathogenic antibodies and immune complexes against nucleus of the cells, on capillaries of organs.

Demographic features, organ involvements, autoantibody patterns and dilution levels, laboratory findings detected at patient outpatient visits and the treatments of 140 patients, who admitted to our clinic and who were followed up at our clinic between the years 2003-2013, were evaluated in our study. Disease activity indices (SLEDAI) were calculated and recorded during treatment alterations. Remission induction and maintenance therapies used in lupus nephritis were evaluated. Predictive factors in the development of lupus nephritis were investigated.

126 (90%) of the patients were women and 14 (10%) of all were men. The mean age of patients were $43,8 \pm 11,8$. We did not find any differences between the sexes according to organ involvement, ANA titer and pattern, anti dsDNA positivity, anti-cardiolipin antibody positivity and lupus anticoagulant positivity.

Patients with above 300 mg/day proteinuria at the initial application and patients with below 300 mg/day proteinuria at the initial application were compared with each other. We found that hemoglobin levels were lower ($p : 0.001$), C3 values were lower ($p : 0.002$), ESR and CRP levels were higher ($P = 0.003$, $P = 0.002$), SLEDAI scores were higher ($p : 0.000$), skin involvement was lower ($p = 0.004$), renal involvement was higher ($p:0,000$) and anti dsDNA positivity ratio was higher ($p = 0.001$) in the patients with above 300 mg/day proteinuria.

28 (84.8%) of the patients with lupus nephritis were female and 5 (15.2%) of all were male. We found no significant statistical differences between the patients

under cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil as remission induction treatments ($p = 0.841$).

We compared the data of the 107 patients who did not have renal involvement between 11 patients who did not have renal involvement at the time of diagnosis but developed renal involvement during follow-up. We observed that C3 ($p = 0.011$) and C4 ($p = 0.003$) levels were lower, whereas proteinuria level was higher ($p = 0.004$) in the patients who developed renal involvement during follow-up. Logistic regression analysis was used for statistically significant variables. We found that proteinuria level above 300 mg/dL at the time of diagnosis was an independent risk factor and significant predictor of future renal involvement ($p = 0.021$ Odds ratio: 1.008 95% CI 1.001 to 1.014).

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, Proteinuria, Lupus nephritis.

9. KAYNAKLAR

- 1) Uramoto KM, Michet CJ Jr, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum* 1999; 42(1): 46-50.
- 2) Anstey NM, Bastian I, Dunckley H, Currie BJ. Systemic lupus erythematosus in Australian aborigines: high prevalence, morbidity and mortality. *Aust NZ J Med* 1993; 23(6): 646-51.
- 3) Siegel M, Holley HL, Lee SL. Epidemiologic studies on systemic lupus erythematosus, Comparative data for New York City and Jefferson County, Alabama, 1950-1965, *Arth Rheum* 1970; 13(6): 802-11.
- 4) Gudmundsson S, Steinsson K. Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 through 1984. A nationwide epidemiological study in an unselected population. *J Rheumatol* 1990; 17(9): 1162-7.
- 5) López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus* 2003; 12(11): 860-5.
- 6) Vilar MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus* 2002; 11(8): 528-32.
- 7) Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6): 2092-4.
- 8) Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11(5): 352-6.
- 9) Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(5): 299-308.
- 10) Jiménez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25(1): 3-12.
- 11) Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Ed. London: McGraw-Hill 2005: 1960-8.

- 12) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9): 1725.
- 13) Sunyer JO, Lambris JD. Evolution and diversity of the complement system of poikilothermic vertebrates. *Immunol Rev* 1998; 166: 39-57.
- 14) Botto M, Walport MJ. C1q, autoimmunity and apoptosis. *Immunobiology* 2002; 205(4-5): 395-406.
- 15) Davies KA, Peters AM, Beynon HL, Walport MJ. Immune complex processing in patients with systemic lupus erythematosus. In vivo imaging and clearance studies. *J Clin Invest* 1992; 90(5): 2075-83.
- 16) Strey CW, Markiewski M, Mastellos D, Tudoran R, Spruce LA, Greenbaum LE, et al. The proinflammatory mediators C3a and C5a are essential for liver regeneration. *J Exp Med* 2003; 198(6): 913-23.
- 17) Müller-Eberhard HJ. Molecular organization and function of the complement system. *Annu Rev Biochem* 1988; 57: 321-47.
- 18) Gadjeva M, Takahashi K, Thiel S. Mannan-binding lectin--a soluble pattern recognition molecule. *Mol Immunol* 2004; 41(2-3): 113-21.
- 19) Liszewski MK, Farries TC, Lublin DM, Rooney IA, Atkinson JP. Control of the complement system. *Adv Immunol* 1996; 61: 201-83.
- 20) Carroll MC. The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 545-68.
- 21) Inal JM, Hui KM, Miot S, Lange S, Ramirez MI, Schneider B, et al. Complement C2 receptor inhibitor trispanning: a novel human complement inhibitory receptor. *J Immunol* 2005; 174(1): 356-66.
- 22) Holers VM. Complement receptors. *Year Immunol* 1989; 4: 231-40.
- 23) Trombetta ES, Mellman I. Cell Biology of antigen processing in vitro and in vivo. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 975-1028.
- 24) Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 515-48.
- 25) Quezada SA, Jarvinen LZ, Lind EF, Noelle RJ. CD40/CD154 interactions at the interface of tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 307-28.
- 26) Monks CR, Freiberg BA, Kupfer H, Sciaky N, Kupfer A. Three-dimensional

- segregation of supramolecular activation clusters in T cells. *Nature* 1998; 395(6697): 82-6.
- 27) Grakoui A, Bromley SK, Sumen C, Davis MM, Shaw AS, Allen PM, et al. The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation. *Science* 1999; 285(5425): 221-7.
 - 28) Hogan PG, Chen L, Nardone J, Rao A. Transcriptional regulation by calcium, calcineurin, and NFAT. *Genes Dev* 2003; 17(18): 2205-32.
 - 29) Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+ CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005; 6(4): 345-52.
 - 30) Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol* 2005; 6(4): 331-7.
 - 31) Haynes BF, Fauci AS. Introduction to the immune system. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Ed. London: McGraw-Hill 2005; 1907-30.
 - 32) Winkelmann RK. Panniculitis and SLE. *JAMA* 1970; 211(3): 472-5.
 - 33) Emlen W, Niebur J, Kadera R. Accelerated, In vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1994; 152(7): 3685-92.
 - 34) Mountz JD, Wu J, Cheng J, Zhou T. Autoimmune disease: a problem of defective apoptosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(10): 1415-20.
 - 35) Cruickshank B. The basic pattern of tissue damage and pathology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace OJ, Dubois EL, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. Philadelphia; Lea and Febiger 1987; 53-104.
 - 36) Godman GC, Deitch AD, Klemperer P. The composition of the LE and hematoxylin bodies of systemic lupus erythematosus. *Am J Pathol* 1958; 34: 1-23.
 - 37) Ford PM, Ford SE, Lillicarp DP. Association of lupus anticoagulant with severe valvular heart disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15(4): 597-600.
 - 38) Galve E, Ordi J, Barquinero J, Evangelista A, Vilardell M, Soler-Soler J. Valvular heart disease in the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Intern Med* 1992; 116(4): 293-8.
 - 39) Appel GB, Pirani CL, D'Agati VD. Renal vascular involvement in systemic lupus. *J*

Am Soc Nephrol 1994; 4: 1499-515.

- 40) D'Agati V. Renal disease in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjogren's syndrome, and rheumatoid arthritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, eds. *Heptinstall's pathology of the kidney*, 5th edn. Philadelphia: Lippincott Raven 1998; 514-624.
- 41) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2): 241-50.
- 42) Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. A clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47: 337-69.
- 43) Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathological findings in 57 cases 1955-1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8(3): 212-21.
- 44) Purnell DC, Baggenstoss AH, Olsen AM. Pulmonary lesions in disseminated lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1955; 42: 619-28.
- 45) Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. *Am J Med* 1975; 58: 243-64.
- 46) Arnett FC. Genetic aspects of human lupus. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63: 4-6.
- 47) Davies KA, Schifferli JA, Walport MJ. Complement deficiency and immune complex disease. *Springer Sem Immunopath* 1994; 15: 397-416.
- 48) Wilson JG, Wong WW, Schur PH, Fearon DT. Mode of inheritance of decreased C3b receptors on erythrocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1982; 307(16): 981-6.
- 49) Dovazenski N, Billetta R, Gigli I. Expression and localization of proteins of the complement system in human skin. *J Clin Invest* 1992; 90(5): 2000-12.
- 50) Lee LA, Norris DA. Mechanisms of cutaneous tissue damage in lupus erythematosus. *Immunol Series* 1989; 46: 359-86.
- 51) Provost TT, Maddison PJ, Reichlin M. Lupus band test in untreated SLE patients: correlation of immunoglobulin deposition in the skin of the extensor forearm with clinical renal disease and serological abnormalities. *J Invest Dermatol* 1980; 74: 407-12.

- 52) Kao AH, Sabatine JM, Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15(5): 519-27.
- 53) Tabbara IA. Hemolytic anemias. *Med Clin N Am* 1992; 76: 649-68.
- 54) Devine DV. The effects of complement activation on platelets. *Curr Top Microbiol Immunol* 1992; 178: 101-13.
- 55) Van Beek J, Edward K, Gasque P. Activation of complement in the central nervous system: roles in neurodegeneration and neuroprotection. *Ann NY Acad Sci* 2003; 992: 56-71.
- 56) Talal N, Pillarisetty RJ, DeHoratius RJ, Messner RP. Immunologic regulation of spontaneous antibodies to DNA and RNA I. Significance of IgM and IgG antibodies in SLE patients and asymptomatic relatives. *Clin Exp Immunol* 1976; 25(3): 77-382.
- 57) Tsutsumi A, Matsuura E, Ichikawa K, et al. Ig A class anti- β 2-glycoprotein 1 in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 74-8.
- 58) Cochrane CG, Koffler D. Immune complex disease in experimental animals and man. *Adv Immunol* 1973; 16(0): 185-264.
- 59) Tuteja R, Tuteja N. Ku autoantigen: a multifunctional DNA-binding protein. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2000; 35(1): 1-33.
- 60) Greenwood DL, Gitlits VM, Alderuccio F, SENTRY JW, Toh BH. Autoantibodies in neuropsychiatric lupus. *Autoimmun* 2002; 35(2): 79-86.
- 61) Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(2): 273-98.
- 62) Buestein HG, Williams GW, Steinberg AD. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981; 70(2): 240-66.
- 63) McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA Jr, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum* 1995; 38(9): 1260-70.
- 64) Ortiz-Neu C, Leroy EC. The incidence of Klinefelter's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1969; 12(3): 241-6.
- 65) Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus

- patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum* 2008; 58(8): 2511-7.
- 66) Tiwari JH, Terasaki PI. Connective tissue diseases. In: *HLA and disease associations*. New York: Springer-Verlag 1985; 363-9.
 - 67) Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2005; 4(5): 296-302.
 - 68) Gammon WR, Briggaman RA, Inman AO 3rd, Merritt CC, Wheeler CE Jr. Evidence supporting a role for immune complex-mediated inflammation in the pathogenesis of bullous lesions of systemic lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 1983; 81(4): 320-5.
 - 69) Alarcón GS, McGwin G Jr, Roseman JM, Uribe A, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XIX. Natural history of the accrual of the American College of Rheumatology criteria prior to the occurrence of criteria diagnosis. *Arthritis Rheum* 2004; 51(4): 609-15.
 - 70) Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14(1): 99-116.
 - 71) Rahman P, Gladman DD, Ibanez I, Urowitz MB. Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(6): 418-23.
 - 72) Bajaj S, Albert L, Gladman DD, Urowitz MB, Hallett DC, Ritchie S. Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27(12): 2822-6.
 - 73) Amit M, Molad Y, Levy O, Wysenbeek AJ. Headache in systemic lupus erythematosus and its relation to other disease manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(4): 467-70.
 - 74) Stafford-Brady F J, Urowitz M B, Gladmann. DD, Easterbrook M. Lupus retinopathy. Patterns, associations and prognosis. *Arthritis. Rheum* 1988; 31(9): 1105-10.
 - 75) Zamora MR, Warner ML, Tudor R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus (SLE): Clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine* 1997; 76(3): 192-202.
 - 76) Badsha H, Teh CL, Kong KO, Lian TY, Chng HH. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin arthritis Rheum* 2004; 33(6): 414-21.

- 77) Walz-Leblanc BA, Urowitz MB, Gladman DD, Hanly PJ. The “shrinking lungs syndrome” in systemic lupus erythematosus - improvement with corticosteroid therapy. *J Rheumatol* 1992; 19(12): 1970-2.
- 78) Karim MY, Miranda LC, Tench CM, Gordon PA, D'cruz DP, Khamashta MA, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31(5): 289-98.
- 79) Wijetunga M, Rockson S. Myocarditis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2002; 113(5): 419-23.
- 80) Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anemia in systemic lupus erythematosus; etiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(3): 217-22.
- 81) Musio F, Bohen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28(1): 1-19.
- 82) Papo T, Andre MH, Amoura Z, Lortholary O, Tribout B, Guillevin L, et al. The spectrum of reactive hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26(4): 927-30.
- 83) Ginzler E, Sharon E, Diamond H, Kaplan D. Long-term maintenance therapy with azathioprine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1975; 18(1): 27-34.
- 84) Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Malignancy in SLE. *Arthritis Rheum* 1996; 39(6): 1050-4.
- 85) Ginzler EM, Dvorkina O. Newer therapeutic approaches for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(2): 15-328.
- 86) Pisoni CN, Sanchez FJ, Karim Y, Cuadrado MJ, D'Cruz DP, Abbs IC, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. *J Rheumatol* 2005; 32(6): 1047-52.
- 87) Akkasilpa S, Minor M, Goldman D, Magder LS, Petri M, et al. Association of coping responses with fibromyalgia tender points in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27(3): 671-4.
- 88) Callen JP. New and emerging therapies For collagen vascular diseases. *Dermatol Clin* 2000; 18(1): 139-46.
- 89) Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24(2): 114-23.

- 90) Hellmich B, Schnabel A, Gross WL. Treatment of severe neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29(2): 82-99.
- 91) Ramos PC, Mendez MJ, Ames PR, Khamashta MA, Hughes GR. Pulse cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(3): 295-9.
- 92) Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, Langevitz P, George J, Fabbrizzi F, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin – clinical and serological response. *Lupus* 1999; 8(9): 705-12.
- 93) Valesini G, Priori R, Francia A. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a new therapeutic approach with intrathecal dexamethasone and methotrexate. *Springer Semin Immunopathol* 1994; 16(2-3): 313-21.
- 94) Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity. *Nat Immunol* 2001; 2(9): 764-6.
- 95) Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis V, Fragiadaki KG, Iniotaki A, et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2): 501-13.
- 96) Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2673-7.
- 97) Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 2004; 50(8): 2580-9.
- 98) Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64(6): 797-808.
- 99) Nesher G, Margalit R, Ashkenazi YJ. Anti-nuclear envelope antibodies: Clinical associations. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(5): 313.
- 100) Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley K, Drenkard C. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus, 2002-2004: The Georgia Lupus Registry. *Arthritis Rheum* 2013 Oct 24. doi: 10.1002/art.38239.

- 101) Akbay FG. Sistemik lupus eritematozus tanılı Türk hastalarda prognostik faktörler ve sagkalım analizi. Uzmanlık Tezi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul 2010.
- 102) Von Feldt JM. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. Postgrad Med 1995; 97: 79–94.
- 103) Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. Dermatol Clin 2002; 20: 373-85.
- 104) Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE. Clin Rheum Dis 1982; 8: 207-18.
- 105) Yargucu ZF. Sistemik lupus eritematozus'ta böbrek tutulmasının değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir 2011.
- 106) Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsänoja R, Auvinen A. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: A population-based evaluation. Arthritis Rheum 2001; 45(5): 419-23.
- 107) Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, Deguire P, Gordon C. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: The Michigan Lupus Epidemiology & Surveillance (MILES) Program Arthritis Rheum 2013 Oct 24. doi: 10.1002/art.38238.
- 108) Schwartz MM, Lan SP, Bonsib SM, Gephardt GN, Sharma HM. Clinical outcomes of three discrete histologic patterns of injury in severe lupus glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 1989; 13(4): 273-83.
- 109) Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. N Engl J Med 2005; 353(21): 2219-28.
- 110) Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1771-82.

- 111) Maneiro JR, Lopez-Canoa N, Salgado E, Gomez-Reino JJ. Maintenance therapy of lupus nephritis with micophenolate or azathioprine: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2013 Dec 24.
- 112) Merrill J, Buyon J, Furie R, Latinis K, Gordon C, Hsieh HJ, Brunetta P. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER) *Lupus* 2011; 20(7): 709-16.
- 113) Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Guerrero S. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 1215-26.
- 114) Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 377(9767): 721-31.
- 115) Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D. A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits B Lymphocyte Stimulator, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3918-30.
- 116) Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10): 3161-9.
- 117) Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 242–51.
- 118) Pamuk ON, Akbay FG, Donmez S, Yılmaz N, Calayır GB, Yavuz S. The clinical manifestations and survival of systemic lupus erythematosus patients in Turkey: report from two centers. *Lupus* 2013; 22: 1416–24.

10. EKLER

EK 1. SLEDAI.

BULGU	PUAN
Epilepsi	8
Psikoz	8
Organik beyin sendromu	8
Görme ile ilgili bulgular	8
Kranial sinir tutulumu	8
Lupus baş ağrısı	8
İnme	8
Vaskülit	8
Artrit	4
Miyozit	4
Silendirler	4
Hematüri	4
Proteinüri	4
Pyüri	4
Yeni malar raş	2
Alopesi	2
Mukoza lezyonları	2
Plörezi	2
Perikardit	2
Kompleman değerlerinin düşük olması	2
Anti-dsDNA antikorlarının artması	2
Ateş	1
Trombositopeni ($100000/\text{mm}^3$ altında)	1
Lökopeni ($3000/\text{mm}^3$ altında)	1
Toplam Skor	105