

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



Sistemik Lupus Eritematozus'lu Hastalarda Pulmoner Tutulum

Dr. Naci ŞENKAL

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç. Dr. Bahar ARTIM ESEN

İSTANBUL

2020

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



Sistemik Lupus Eritematozus'lu Hastalarda Pulmoner Tutulum

Dr. Naci ŞENKAL

Tıpta Uzmanlık Tezi

Danışman: Doç. Dr. Bahar ARTIM ESEN

İSTANBUL

2020

ÖNSÖZ

6 yıllık tıp eğitimim ardından 4 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca da içinde bulunmaktan, bir üyesi olmaktan gurur duyduğum İstanbul Tıp Fakültesi'nden umarım kısa sürecek olan ayrılık aşamasına geldim. İstanbul Tıp Fakültesi 10 yıllık bir süreçte ikinci yuvam oldu ve bana hekimlik bilgi ve beceresini üst düzeyde kazandırdı. Bundan 4 yıl önce başladığım İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocasıyla, uzmanıyla, asistanıyla, hemşiresiyle, personeliyle ve sekreteriyle ikinci ailem oldu.

Asistanlık hayatım boyunca her an, gerek akademik, gerek eğitim-öğretim, gerek idari, gerek sosyal her konuda yanımda olan değerli hocam İstanbul Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Tufan Tükek'e,

Bizleri çocuğu gibi gören, hoşgörüsüyle her an yanımda olan değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meliha Nalçacı'ya,

Romatoloji rotasyonumda başlayan ve tez sürecimde her an yanımda olan, pratik ve bilimsel çözümleriyle yolumu açan, yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Bahar Artım Esen'e,

Tez sürecimde her an kapılarının açık olduğu ve tezimin çalışma haline dönüşmesinde yoğun katkıları olan Prof. Dr. Esen Kıyan'a, Prof. Dr. Elif Orhan Kocasoy'a, Uzm. Dr. Ali Aslan Demir'e, Dr. Mehmet Aydoğan'a,

Tez sürecimde onları sürekli yordüğüm, fakat her an isteklerimi yapan Göğüs Hastalıkları Solunum Laboratuvarı çalışanlarına, Romatoloji Bilim Dalı ve EKO laboratuvarı sekreterlerine teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Naci ŞENKAL

2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
KISALTMALAR.....	v
BÖLÜM I	1
I. ÖZET	1
II. ABSTRACT	3
BÖLÜM II.....	5
I. GİRİŞ.....	5
II. GENEL BİLGİLER	6
A. Tanım.....	6
B. Epidemiyoloji	6
C. Etyoloji ve Patogenez	6
D. Tanı ve Sınıflandırma	9
E. Klinik Özellikler.....	10
1. Konstitüsyonel Semptom ve Bulgular	10
2. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu	10
3. Mukokutanöz Tutulum.....	11
4. Hematolojik Tutulum.....	11
5. Nöropsikiyatrik Tutulum.....	11
6. Gastrointestinal Tutulum.....	12
7. Renal Tutulum.....	12
8. Kardiyovasküler Tutulum	12
9. Pulmoner Tutulum	13
F. SLE ve Pulmoner Fibrozis Patogenezi	17

G. Aktivite ve Hasarın Değerlendirilmesi	19
BÖLÜM III	22
AMAÇLAR.....	22
BÖLÜM IV	23
HASTALAR VE YÖNTEMLER.....	23
I. Hastalar	23
II. Spirometrik ölçüm ve Karbonmonoksit Difüzyon Testi	23
III. İnterstisyel Akciğer Hastalığı Tanısı.....	24
IV. Diyafram EMG Testi	24
V. Diyafram USG ve MR Testi.....	25
VI. Ekokardiyografi	26
VII. İstatistiksel Analiz	26
BÖLÜM V	27
BULGULAR	27
I. Demografik ve Klinik Özellikler	27
II. Ekokardiyografi Özellikleri.....	31
III. Spirometrik ölçüm ve Karbonmonoksit Difüzyon Testi	31
IV. İAH Olan Hasta Grubu	33
V. Büzüşen Akciğer Sendromu Tanılı SLE Hasta Grubu.....	37
BÖLÜM VI	44
TARTIŞMA VE SONUÇLAR	44
BÖLÜM VII.....	50
KAYNAKLAR.....	50
EKLER.....	58
Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	58
ÖZGEÇMİŞ	60

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. SLICC sınıflandırma kriterleri [13]	9
Tablo 2. SLE Pulmoner Tutulum [15]	13
Tablo 3. SLEDAI aktivite indeksi [61]	20
Tablo 4. SLICC / ACR hasar indeksi [62]	21
Tablo 5. SLE hastalarının klinik ve demografik özellikleri	27
Tablo 6. SLE hastalarının SLICC-ACR hasar indeksi [62]	29
Tablo 7. Tedavi	30
Tablo 8. SLE hasta grubunun Ekokardiyografi özellikleri	31
Tablo 9. SLE-İAH hasta grubunun spirometri-DLCO özellikleri.....	32
Tablo 10. BAS olan ve olmayan hastaların spirometri-DLCO özellikleri	33
Tablo 11. SLE-İAH + ve İAH - gruplarının demografik özellikleri	34
Tablo 12. Klinik ve laboratuvar özelliklerin SLE-İAH + ve SLE-İAH - gruplar arasında karşılaştırması.....	35
Tablo 13. SLE-İAH olan ve olmayan hasta grubunun SLICC-ACR hasar indeksi ile ilişkisi	36
Tablo 14. SLE-İAH olan ve olmayan hasta grubunda ilaç kullanımı	37
Tablo 15. BAS tanılı hastaların spirometri, DLCO, diyafram EMG, diyafram USG ve MR sonuçları	39
Tablo 16. SLE-BAS hasta grubunun demografik özellikleri	40
Tablo 17. SLE-BAS+ ve BAS- hasta grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri	41
Tablo 18. SLE-BAS + ve SLE-BAS- hastalarda SLICC-ACR hasar parametrelerinin karşılaştırması.....	42
Tablo 19. Kümülatif ilaç kullanımının BAS olan ve olmayan hastalarda karşılaştırması	43

KISALTMALAR

ACR	: Amerikan romatoloji birliği
AKL	: Antikardiyolipin
ANA	: Antinökleer antikorlar
Anti-CCP	: Anti siklik sitröllenmiř peptid
Anti-Sm	: Anti-Smith
APS	: Antifosfolipid antikor sendromu
AZA	: Azatiopörin
BAFF	: B hücre aktive edici faktör
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BAS	: Büzüşen akciğer sendromu
BLyS	: B lenfosit uyarıcısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CYC	: Siklofosfamid
DAH	: Diffüz alveolar hemoraji
DIP	: Deskuamatif interstisyel pnömoni
DLCO	: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DLE	: Diskoid lupus eritematozus
dsDNA	: Çift sarmallı deoksiribonökleik asit
ECM	: Ekstraselöler matriks
EMG	: Elektromiyografi
EMT	: Epitelyal mezenkimal hücre geçiři
ER	: Endoloplazmik retikölum
FEV1	: 1. saniye zorlu ekspiratuvar volöml
FVC	: Forse vital kapasite

GN	: Glomerülonefrit
HCQ	: Hidroksiklorakin
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HRCT	: Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IPF	: İdiopatik pulmoner fibroz
İAH	: İntertisyel akciğer hastalığı
LN	: Lupus nefriti
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MMF	: Mikofenolat mofetil
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MR	: Manyetik rezonans
Mtx	: Metotreksat
NET	: Nötrofil ekstraselüler tuzaklar
NSIP	: Nonspesifik interstisyel pnömoni
OİHA	: Otoimmün hemolitik anemi
OP	: Organize pnömoni
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PH	: Pulmoner hipertansiyon
PVOD	: Pulmoner veno-oklüziv hastalık
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
RIT	: Rituksimab
RNP	: Ribonükleoprotein
SLE	: Sistemik lupus eritematozus

SLEDAI	: Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi
SLICC	: Sistemik Lupus Uluslararası İş Birliği Klinikleri
TAK	: Total akciğer kapasitesi
TGF	: Transforming growth faktör
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
UIP	: Olağan interstisyel pnömoni
USG	: Ultrasonografi
UV	: Ultraviyole

BÖLÜM I

I. ÖZET

Sistemik Lupus Eritematozus'lu Hastalarda Pulmoner Tutulum

Amaçlar: SLE pulmoner tutulum prevalansı, tanı yöntemleri de dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir. Bu çalışmada, tek bir kohortta farklı tanı yöntemleriyle tutulum sıklığını belirlemeye çalıştık.

Hastalar ve Yöntemler: Rastgele seçilen 300 SLE hastası dahil edildi. Akciğer grafisi, akciğer spirometrisi, karbonmonoksit difüzyon testi (DLCOc) ve ekokardiyografi yapıldı. İnterstisyel akciğer hastalığının (İAH) kesin tanısı için yüksek çözünürlüklü toraks bilgisayarlı tomografi (HRCT) yapılırken, diyafram elektromiyografisi (EMG), ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) büzüşen akciğer sendromunu (BAS) teşhis etmek için kullanıldı.

Bulgular: Kohortun % 88,3'ü kadındı. Ortalama yaş ve takip süresi sırasıyla 43 ve 11,5 yıl idi. 300 hastanın % 16'sında İAH, % 6,7'sinde pulmoner hipertansiyon (PHT), % 3'ünde BAS, % 0,3'ünde pulmoner infarkt saptandı. Çalışmanın başlangıcında, hasta kayıtlarından elde edilen bu tutulumların prevalansları % 4 İAH, % 5 PHT, % 0,3 BAS ve % 0,3 pulmoner infarkt olduğunu göstermiştir. Ortalama yaş, ortalama hastalık süresi ve takip süresi İAH hastalarında olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek ve uzundu ($p < 0.05$). Zorlu ekspiratuar hacim (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), DLCOc ve total akciğer kapasitesi (TAK), İAH ve BAS hastalarında anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,001$). İAH'lı hastalarda artrit, serözit, Raynaud, miyozit ve anti-Scl70 pozitifliği anlamlı derecede yüksekti. Nöropsikiyatrik hasar, avasküler nekroz, diyabet ve malignite bu hastalarda anlamlı olarak daha sıktı. BAS olduğundan şüphelenilen tüm hastalara diyafragma EMG, USG ve MR uygulandı. Şüphelenilen 10 vakanın 6'sında EMG'de, 5'inde USG'de ve 9'unda MR, BAS tanısı ile uyumlu idi. 5 hastada üç tanı yöntemi ile BAS tanısı uyumlu idi. BAS tanılı hastalarda daha yüksek plörit, perikardit, lökopeni, anti-Ro ve anti-La antikorları saptandı. Kas atrofisi ve halsizlik, avasküler nekroz bu grup hastalarda daha sıktı ($p < 0.05$). BAS grubunda mikofenolat mofetil (MMF) ve siklofosamid ile tedavi edilen daha fazla hasta, İAH grubunda ise MMF ile daha fazla hasta vardı. İAH tanılı hasta grubunda anlamlı derecede yüksek hidroksiklorokin (HCQ) kesilmesi saptandı ($p = 0,04$).

Sonuçlar: İnterstisyel akciğer hastalığı SLE hastalarında yaygındır ve önemli sayıda hastada BAS vardır. Spirometri, difüzyon testleri ve göğüs röntgeni, SLE hastalarında pulmoner tutulum için tanısal yaklaşımı şekillendirmek için basit ancak değerli araçlardır. Diyafram MR, USG ve EMG, BAS tanısında kesin tanı için tamamlayıcı yöntemlerdir. Çalışmanın başlangıcı ve bitişi arasındaki prevalansın önemli farklılığı göz önüne alındığında, olasılıklardan biri, SLE pulmoner tutulumun multisistemik bir sunumun parçası olması nedeniyle bilinmemesidir. Ayrıca, bu hastalarda immünosüpresiflerin daha yüksek kullanımı, multisistemik aktif bir hastalığı destekleyebilir. Her ne kadar ilaç etkisi başka bir endişe olsa da, çalışmanın kesitsel tasarımı nedeniyle nedensel bir ilişki kurmak zordur. Hidroksiklorokin, İAH'nın önlenmesinde rol oynayabilir.



II. ABSTRACT

The prevalence of SLE pulmonary involvement varies depending on several factors, including diagnostic methods. In this study, we sought to determine the frequency of involvement with different diagnostic methods in a single center cohort.

Patients and methods: 300 randomly chosen patients with SLE were included. Chest x-ray (CXR), lung spirometry, carbonmonoxide diffusion test (DLCOc) and echocardiography were performed. High resolution thorax computed tomography (HRCT) was done for a definite diagnosis of interstitial lung disease (ILD) whilst diagram electromyography (EMG), ultrasonography (USG) and magnetic resonance imaging (MR) were utilized to diagnose shrinking lung syndrome (SLS).

Results: 88,3 % of the cohort were female. The mean age and follow-up time were 43 and 11,5 years respectively. Of 300 patients, 16 % had ILD, 6,7 % had pulmonary hypertension (PHT), 3 % had SLS, 0,3 % had pulmonary infarction. At the start of the study, the prevalences of these involvements obtained from the patients' records showed that 4 % had ILD, 5 % PHT, 0,3 % SLS and 0,3 % pulmonary infarction. The median age, mean duration of disease and follow-up time were significantly higher and longer in patients with ILD compared to patients without ($p<0.05$). Forced expiratory volume (FEV1), forced vital capacity (FVC), DLCOc and total lung capacity (TLC) were significantly lower in patients with ILD and with SLS ($p<0,001$). Patients with ILD had significantly higher frequency of arthritis, serositis, Raynaud myositis and anti-Scl70 positivity. Neuropsychiatric damage, avascular necrosis, diabetes and malignancy were significantly more frequent in those patients. All patients with suspected SLS undergone diagram EMG, USG and MR. Out of 10 suspected cases, in 6 EMG, in 5 USG and in 9 MR was compatible with SLS diagnosis. 5 patients had 3 of the diagnostic methods positive to diagnose SLS. Patients with SLS had a higher frequency of pleuritis, pericarditis, leukopenia, anti-Ro and anti-La antibodies. Muscle atrophy and weakness, avascular necrosis were more frequent in this group of patients ($p<0.05$). There were more patients treated with mycophenolate mofetil (MMF) and cyclophosphamide in the SLS group whilst more with MMF in the ILD group. Significantly higher frequency of patients had stopped using hydroxychloroquine (HCQ) in the ILD group ($p=0,04$).

Conclusion: Interstitial lung disease is common in patients with SLE and considerable number of patients have SLS. Spirometry, diffusion tests and chest x-ray are simple but valuable tools to shape diagnostic approach for the pulmonary involvement in patients with SLE. Diagram MR, USG and EMG are complementary methods for a definite diagnosis in SLS. Considering the significant difference of prevalence between the start and the end of the study, one of the possibilities is the underrecognition of SLE pulmonary disease due to its being part of a multisystemic presentation. Moreover, the higher usage of immunosuppressives in these patients may support a multisystemic active disease. Although drug effect is another concern, it is hard to establish a causal relationship due to the study's cross-sectional design. HCQ may have a role in ILD prevention.



BÖLÜM II

I. GİRİŞ

SLE multisistemik tutulum yapan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır [1]. SLE’de hastalık seyri boyunca hastaların % 50'sine yakınında pulmoner tutulum gelişir [15,18]. Pulmoner tutulum, plevral, parankimal, vasküler, hava yolu tutulumu ve diyafragma tutulumu şeklinde gerçekleşmektedir. Klinik prezentasyonun çoğu zaman silik ve nonspesifik olması pulmoner tutulumun gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Erken tanının ve tedavinin pulmoner tutulum üzerine olumlu etkisi sebebiyle, tarama yöntemlerinin kullanılması fikrini ortaya çıkarmıştır. Tanımlanmış risk faktörüne sahip hasta grubunda özellikle tarama yöntemlerinin kullanılması hastanın morbiditesi ve mortalitesi üzerine olumlu katkı sunacağı düşünülmektedir.

SLE tanılı hastalarda interstisyel akciğer hastalığı ve büzüşen akciğer hastalığı tanısı üzerine yoğunlaşan çalışmamızda hastalık risk faktörlerini ortaya koyarak ve tarama algoritmalarını belirleyerek, erken tanının ve tedavinin sağlanması, tanı aşamasında yaşanan güçlükler sebebiyle de en sensitif ve spesifik tanı yöntemini ortaya koymak amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. Tanım

SLE multisistemik tutulum yapan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır [1]. SLE’de hücre çekirdeğindeki antijenlere karşı otoantikör gelişimi (ANA) karakteristik olmakla birlikte farklı otoantijenlere karşı gelişen çok çeşitli otoantikörler söz konusudur. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, çevresel, hormonal ve epigenetik faktörlerin birlikte etkisi söz konusudur.

B. Epidemiyoloji

SLE özellikle doğurganlık çağındaki kadınları etkilemekle birlikte, kadınlarda erkeklerden yaklaşık 9-10 kat fazla görülmektedir. İnsidansının ABD’de 2-7,6 / 100.000, Avrupa’da 1-4,9 / 100.000, prevalansının ise ABD’de 19-159/100.000, Avrupa’da 28-97 / 100.000 olduğu bildirilmektedir [1,4]. Hastalığın prevalansı, şiddeti ve klinik özellikleri farklı etnik gruplarda farklılık gösterir, Kadınlarda prevalans oranları 100.000’de 164 (beyaz) ile 406 (Afrika kökenli Amerikalı) arasında değişmektedir [5].

C. Etiyoloji ve Patogenez

SLE, otoreaktif B ve T hücrelerinin varlığı ve yaygın-heterojen bir otoantikör grubu (otoAb) üretimi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır [6]. Patogenezi üç aşamada incelenebilir: 1) genetik yatkınlık ve çevresel maruziyet, 2) tolerans kaybı, 3) immün aktivasyon.

İlk aşamada, SLE’ye genetik yatkınlık, hastalığın gelişiminde önemli bir faktördür. Hastaların çoğunda tek bir "lupus geni" yoktur. Hastalarda, epigenetik olayların ve çevresel tetikleyicilerin birlikteliğiyle klinik semptomların ortaya çıkmasına neden olan çoklu yüksek riskli alelleri bulunur. İkiz araştırmaları, genetiğin lupus gelişimindeki önemini vurgulamaktadır. Monozigotik ikizler, dizigotik ikizlere göre 10 kat daha yüksek hastalık riskine sahiptir ve lupus hastalarının kardeşleri, genel popülasyonla karşılaştırıldığında 8-20 kat daha yüksek hastalık geliştirme riski taşırlar [7].

Hastalık gelişimi riski özellikle bazı gen mutasyonlarında daha yüksektir. Bunlar arasında erken kompleman bileşeni olan C1q’nun homozigot eksiklikleri; DNA bozulmasını düzenleyen TREX1 ve DNASE1 mutasyonları ve interferon alfa aktivitesinin artmasına neden olan ACP5 ve SPP1 polimorfizmleri gösterilebilir [7].

SLE ile ilişkili genetik mutasyonlar, immün sistemde birçok önemli yolu etkiler. SLE'deki en yaygın predispozan genetik alel bölgesi, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) içerisindeki insan lökosit antijeni (HLA) bölgesinde yer alır. HLA I. ve II. bölgeler, T hücrelerine antijen sunumunda rol oynayan iyi bilinen HLA genlerini (HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ ve -DP) kodlarken, III. bölge erken kompleman bileşenlerini (C2, C4, faktör B), TNF-a gibi sitokinleri ve ısı şok proteinlerini kodlar. SLE'li hastaların % 75'ine yakınında en az bir tane HLA gen polimorfizmi vardır. HLA-DR2 ve DR3 içerisindeki polimorfizmler, beyaz Avrupalılar ve Avrupalı Amerikalılardaki hastalıkla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Bu mutasyonlardan birine sahip olmak hastalık riskini 1.2-1.5 kat artırırken, DR2 veya DR3 polimorfizmi olan bir homozigotlarda hastalık riski vahşi tip taşıyıcılara oranla 1.8 -2.8 kat daha yüksektir [7].

Cinsiyet hastalığa yatkınlıkta rol oynar, doğurganlık çağındaki kadınlarda SLE gelişimi erkeklerden 9-10 kat daha fazladır. Seks hormon düzeyleri (özellikle östradiol) ve X kromozomundaki risk alelleri kadınlardaki risk artışı ile ilişkilidir [7].

Çevresel faktörler, immün toleransın bozulmasına, apoptozun indüklenmesine ve immün reaktivitenin ortaya çıkmasına sebep olurlar ve otoAb üretimine katkıda bulunurlar. Ultraviyole (UV) ışık SLE'nin ortaya çıkışında / alevlenmesinde önemli olduğu gösterilmiş önemli bir çevresel etkidir [7]. UVB ışığı keratinositlerin apoptozunu tetikleyip bağışıklık sistemine sunulan öz antijen miktarını artırır; ayrıca dermisteki DNA'nın yapısını değiştirerek onu immünojenik hale getirir [7].

SLE'li birçok hasta viral ve bakteriyel infeksiyonların varlığında alevlenme geliştirir. Epstein-Barr virüs infeksiyonu SLE ile ilişkisi en iyi bilinen virüstür [7]. Birçok yapı malzemesinde bulunan silika tozu, özellikle de riskli mesleklerde bulunanlarda, SLE'nin başlangıcı ile ilişkilendirilmiştir [8]. UV ışığı, infeksiyonlar ve silika tozunun, SLE'de doku hasarının gelişmesinde önemli bir faktör olan oksidatif stresi indüklediği bilinmektedir. Sigara dumanı, hava kirliliği ve civaya maruz kalma oksidatif stresin diğer önemli indükleyicileridir ve bu toksinlere maruz kalma, bazı SLE popülasyonlarında hastalık oranının artmasıyla ilişkilendirilmiştir [9].

Patogeneze genetik ve çevresel faktörlerden sonra ikinci aşama, öz antijenlere karşı tolerans kaybı ve otoantikör oluşumu ile karakterizedir.

Hem T hücrelerinde hem de B hücrelerinde tolerans kaybı, SLE patogenezinde önemli bir rol oynar.

T hücreleri SLE patogeneğinde kritik öneme sahiptir; B hücrelerinin farklılaşma, çoğalma ve olgunlaşmalarına olanak sağlayarak otoAb üretimini arttırmırlar. T hücreleri ayrıca B hücrelerinin genellikle IgM'den daha fazla patojen olan IgG'ye olan sınıf geçişini de destekler [10]. SLE hastalarının aktive edilmiş T hücreleri, COX-2 / FLIP anti-apoptoz mekanizmasını düzenleyerek anerji ve apoptoza karşı direnç gösterir [7].

B hücresi gelişiminde üç temel kontrol noktası vardır: 1) kemik iliğinde B hücrelerinin olgunlaşması, 2) periferel lenfoid organlarda gelişme, 3) olgun B hücresi alt gruplarını içeren kontrol noktalarıdır. Bu aşamalarda yaşanacak herhangi bir kusur otoreaktif B hücrelerinin dolaşıma katılmasına ve hedef dokulara yerleşmesine neden olabilir. SLE hastalarında bu aşamada çok sayıda kusurlu kontrol noktası tanımlanmıştır. Bazı hastalarda, B lenfosit uyarıcısı (BLyS) olarak da bilinen B hücre aktive edici faktör (BAFF) seviyelerinin artışı otoreaktif B hücrelerinin anerji ve delesyondan kurtulmasıyla ilişkilendirilmiştir [7].

Patogeneğin üçüncü aşamasında aktif T ve B lenfositleri ve artmış otoantikor üretimi mevcuttur. Doğal bağışıklık sisteminin de katkısıyla doku hasarı ve hastalık klinik belirtileri ortaya çıkar [7].

SLE'de otoantikorlar hastalık patogeneğinde temel oyuncularlardır. Dokularda biriken patojenik otoantikor alt kümelerinin ve oluşan immün komplekslerin komplemanı aktive etmesi, sitokinlerin, kemokinlerin ve proteolitik enzimlerin salınmasıyla organ inflamasyonu, hücre ölümü ve doku hasarı gelişir. Otoantikorlar, SLE hastalarının % 85'inde, hastalık semptomlarından ortalama 2-3 yıl önce ortaya çıkar [7].

Doğal immün sistem, SLE hastalarında otoimmüitenin başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. Normalde, immünkompleksler dolaşımda veya dokularda oluştuğunda, kompleman sistemi, immün kompleksleri klasik, alternatif ve lektin yolları vasıtasıyla aktive olarak temizler. Kompleman bileşenlerinden, özellikle C1q'de eksiklik, hastalığın erken başlaması ile ilişkilendirilmiştir. Artan kompleman aktivasyonu ve tüketimi, hastalığın yayılmasında büyük rol oynar [11]. SLE hastalarında, immün kompleksleri temizleme kabiliyeti, Fc reseptörlerindeki polimorfizmler nedeniyle ve fagositik hücrelerde, özellikle monositlerde doğal kusurlardan dolayı azalabilir. Bazı SLE hastalarından makrofajlarla apoptotik hücre artıklarının temizlenmesinin azaldığı iyi bilinmektedir [7]. Bu durum apoptotik hücrelerin ve artıklarının, otoantikor üretimini arttıran immünojenler olarak işlev görmesini sağlar [12].

D. Tanı ve Sınıflandırma

SLE sınıflandırma kriterleri, Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından 1971’de ilk kez geliştirilmiş, 1982’de ve 1997’de gözden geçirilmiştir [14]. ACR kriterlerine göre bir hastanın SLE olarak sınıflandırılabilmesi için 11 kriterin en az 4’ünün varlığı gereklidir. Ancak bu kriterlerin yetersizliği nedeniyle 2012’de SLICC grubu tarafından kriterler yeniden düzenlenmiştir. En az bir immünolojik ve bir klinik olmak üzere en az 4 kritere sahip olunması veya ANA ya da anti-dsDNA antikorlarından birinin varlığı ile biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefriti varlığı tanı için yeterli kabul edilmiştir [13].

Tablo 1. SLICC sınıflandırma kriterleri [13]

KLİNİK KRİTERLER	
1. Akut kutanöz lupus ya da subakut kutanöz lupus	
Akut kutanöz lupus	Malar raş, büllöz lupus, SLE’nin toksik epidermal nekroliz varyantı, makülopapüler raş, fotosensitif raş (<i>Dermatomyozit yokluğunda</i>)
Subakut kutanöz lupus	Skar dokusu bırakmadan iyileşen, psöriasis benzeri ve/veya anüler polisiklik lezyonlar
2. Kronik kutanöz lupus	Lokalize veya jeneralize klasik diskoid raş, hipertrofik lupus, lupus pannikülit, mukoza lupusu, diskoid lupus/liklen planus overlap, ‘chillblain’ lupus
3. Oral veya nazal ülserler	Oral; bukkal, dil, damak (vaskülit, Behçet hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, reaktif artrit, asidik yiyecekler gibi diğer nedenlerin yokluğunda)
4. Alopesi	Skar bırakmayan alopesi (<i>Alopesi areata, demir eksikliği ve androjenik alopesi gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>)
5. Sinovit	2 ya da daha fazla eklemi etkileyen, şişme ve efüzyon ile karakterize sinovit veya En az 30 dakika süren sabah tutukluğu
6. Serözit	1 günden uzun süren tipik plörezi, plevral efüzyon ya da plevral frotman, 1 günden uzun süren tipik perikardiyal ağrı, perikardiyal efüzyon, perikardiyal frotman ya da EKG ile tespit edilen perikardit (<i>enfeksiyon, üremi, Dressler sendromu gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>)
7. Renal tutulum	İdrar protein/kreatinin veya 24 saatlik idrarda 500mg üzerinde proteinüri veya idrarda eritrosit silendiri varlığı
8. Nörolojik tutulum	Nöbetler, psikoz, mononöritis multipleks (<i>primer vaskülit gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>), myelit, periferik veya kranyal nöropati (<i>primer vaskülit, enfeksiyonlar ve diabetes mellitus gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>) ve akut konfüzyonel durum (<i>toksik/metabolik, üremik ve ilaçlara bağlı olaylar gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>).
10. Hemolitik anemi	

11. Lökopeni	Lökosit <4000/mm ³ veya Lenfosit <1000/mm ³ (<i>kortikosteroidler, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>).
12. Trombositopeni	Trombosit <100000/mm ³ (<i>ilaçlar, portal hipertansiyon ve trombotik trombositopenik purpura gibi diğer nedenlerin yokluğunda</i>).
İMMÜNOLOJİK KRİTERLER	
1. ANA pozitifliği	
2. Anti-dsDNA pozitifliği	
3. Anti-Sm varlığı	
4. Antifosfolipid antikorları Pozitifliği	Lupus antikoagülanı pozitifliği. RPR yanlış pozitifliği Orta/yüksek titrede antikardiyolipin antikorları pozitifliği (IgA, IgG ya da IgM). Anti-beta-2-glikoprotein-1 pozitifliği (IgA, IgG ya da IgM)
5. Hipokomplementemi	Düşük C3, C4 veya CH50
6. Direkt Coombs testi pozitifliği	Hemolitik anemi olmaksızın

E. Klinik Özellikler

1. Konstitüsyonel Semptom ve Bulgular

Ateş, anoreksi, lenfadenopati, splenomegali, yorgunluk en sık görülen konstitüsyonel semptomlardır. Bu klinik özellikler çok spesifik değildir ve geniş bir ayırıcı tanıya sahiptir [15].

2. Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu

Kas-iskelet sistemi tutulumu hastaların %80'inden fazlasını etkiler. Eklemleri, peri-artiküler yapıları ve kasları etkiler. Artralji, en sık görülen semptomdur. Artrit geçici veya kalıcı simetrik eklem iltihabı olarak görülür; el küçük eklemleri ve dizler en sık etkilenen eklemlerdir [16].

Jaccoud artropatisi, düşük dereceli sinovyal ve tenosinoviyal inflamasyonun sonucu ortaya çıkan deforman, non-eroziv bir artropatidir. Az sayıda lupus hastası (<% 5) romatoid artritte görülenden ayırt edilemeyen radyolojik erozyonlarla birlikte deforme edici bir artropati geliştirir. Bu hastalarda genelde anti-CCP antikorları bulunur [16].

Fibromiyalji hastalarının % 15'inde ortaya çıkabilir. Avasküler nekroz, lupusun hasar bulgusu olarak kabul edilir. Hastaların % 4-5'ini etkileyen bir komplikasyondur. En sık kalçada ilerleyen mekanik ağrıya neden olur. Ancak omuz, diz, el bileği ve ayak bileğini etkileyebilir ve tek taraflı veya iki taraflı olabilir [16].

3. Mukokutanöz Tutulum

SLE ilişkili deri lezyonları akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Akut kutanöz lupus, malar raşı ve yaygın makülopapüler raşı içerir. Malar ve makülopapüler raş aktif hastalıkla ilişkilidir. Oral ve nazal mukozalardaki ülseröz lezyonlar da aktif kutanöz lupus spektrumunda kabul edilmektedir. Subakut kutanöz lezyonlar, anti-Ro antikörlerle birliktelik gösteren yaygın, fotosensitif, skar bırakmayan lezyonlardır. Kronik kutanöz lupusun en sık görülen formu diskoid lupustur (DLE). DLE lezyonları iyi sınırlı, eritematöz, pullu plaklardır; kronik lezyonlar atrofik ve skarlı hale gelebilir. Alopesi SLE'de sık ve yaygın veya yamalı tarzda görülmektedir [16].

4. Hematolojik Tutulum

Anemi, immün aracılı trombositopeni, lökopeni ve lenfopeni SLE'de sık olarak görülmektedir. Aneminin en sık nedenleri kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi ve otoimmün hemolitik anemidir. SLE'de lenfopeni birçok nedene bağlıdır, sık olarak lenfositlere karşı oluşan antikörler ile ilişkilidir. Hafif ve asemptomatik trombositopeni (100.000-150.000 / mm³) sıktır. Antifosfolipid antikörlerle ilişkisi vardır. Daha ağır bir trombositopeni immün ilişkili yıkıma bağlı olarak ortaya çıkabilir [16].

5. Nöropsikiyatrik Tutulum

Geniş bir spektrumda yer alan nörolojik ve psikiyatrik klinik tabloları tanımlamak için kullanılan, patogenezi tam olarak aydınlatılamamış, tanı konusunda güçlükler bulunan tutulumdur. ACR'nin geliştirdiği standart isimlendirme, bu hastalarda sıklıkla görülen 12 santral ile 7 periferik tabloyu içerir.

Aseptik menenjit, serebrovasküler olay, demiyelinizan tutulum, baş ağrısı, hareket bozukluğu, miyelopati, nöbet, akut konfüzyon, anksiyete ve duygu durum bozukluğu, kongnitif disfonksiyon ve psikoz santral sinir sistemi tutulumu başlığında; Guillain Barre sendromu, otonom nöropati, mono-polinöropati, kraniyal nöropati, pleksopati ve myastenia gravis ise periferik sinir sistemi tutulumu başlığı altında incelenir [16].

6. Gastrointestinal Tutulum

Sık değildir; gastrointestinal sistemin tüm bölümleri etkilenebilir. Trombotik olaylar, serözit (en sık), pankreatit, akalkülöz kolesistit ya da psödoobstrüksiyon nispeten sık olarak görülebilir. Lupus enteriti, nadir fakat hayatı tehdit edici bir tutulumdur [16].

7. Renal Tutulum

Nefrit SLE'nin sıklıkla en ciddi tutulumudur, enfeksiyonlarla birlikte hastalığın ilk 10 yılındaki en sık ölüm nedenlerini oluşturur. Hastaların %25-55'inde görülür. Lupus nefritinde (LN) immün kompleksler glomerüllerde birikir ve böbrek interstiyumunu da içeren inflamatuvar bir yanıt başlatır. LN sınıflandırması histopatolojiye göre yapılır ve günümüzde *Uluslararası Nefroloji Derneği / Renal Patoloji Derneği (ISN / RPS) 2003 Sınıflandırması* kullanılmaktadır. LN'nin tipi glomerüler disfonksiyonun yapısını yansıtan klinik süreçle genel olarak ilişkilidir, bu da sıklıkla immün kompleks birikiminin gerçekleştiği yere bağlıdır [16].

Başlangıçta asemptomatik olan LN, 0,5 g/gün'den fazla proteinüri ve/veya aktif idrar sedimenti ile ilişkilidir. Sınıf I-II GN mezengiumda immünkompleks birikimini (sınıf II mezengiyal hiperselüleriteli); sınıf III fokal GN total glomerüllerin %50'inden azının etkilendiğini, sınıf IV diffüz GN glomerüllerin %50'den fazlasının etkilendiğini ifade eder. Sınıf V membranöz lupus nefriti tipik olarak ağır proteinüriyle seyrederek; sınıf VI ise ileri dönem sklerotik lezyonlarla karakterizedir [16].

LN'nin yanı sıra, SLE'de trombotik mikroanjyopati, interstiyel nefrit, tübüler hastalık, vaskülit, arterioloskleroz, lupus vaskülopatisi ve antifosfolipid böbreği de böbrek hasarına neden olabilir [16].

8. Kardiyovasküler Tutulum

Lupus pankardit ile karakterizedir: perikardiyal, miyokardiyal ve valvüler tutulum yapabilir. Ayrıca gerek hastalık gerekse de kullanılan ilaçlarla ilişkili artmış ateroskleroz söz konusudur. Perikardiyal tutulum (%50) en sık kardiyak tutulum şeklidir. Libman-Sacks endokarditi verrüköz, non-bakteriyel endokardittir. Vejetasyonlar genellikle posterior mitral kapağın ventriküler yüzeyinde değişik boyutlarda olur. Lezyon tüm kapaklarda görülebilse de en sık mitral kapak tutulumu olur. Antifosfolipid antikor pozitif hastalarda daha yaygındır [16,17].

Koroner arter hastalığı, SLE'de erken ölüm nedenlerindendir. Ateroskleroz; koroner arterit, antifosfolipid antikor pozitifliği, tromboz, kortikosteroid kullanımı, vazospazm ve

hipertansiyon gibi nedenlerle SLE’de koroner arter hastalığı riski ciddi olarak artmıştır [16,17].

9. Pulmoner Tutulum

SLE’de hastalık seyri boyunca hastaların % 50'sine yakınında pulmoner tutulum gelişir. Bunlar arasında plörit (efüzyonlu veya efüzyonsuz), akut lupus pnömonisi, interstisyel akciğer hastalığının (İAH) inflamatuvar ve fibrotik formları, diffüz alveoler hemoraji (DAH), büzüşen akciğer sendromu (shrinking lung), pulmoner hipertansiyon, solunum yolları hastalığı ve tromboembolik hastalıklar bulunur (Tablo 2). SLE’de pulmoner tutulumlar asemptomatikten şiddetli ve yaşamı tehdit eden hastalığa kadar değişkenlik gösteren heterojen spektrum oluşturur. SLE’li birçok hastanın akciğer difüzyon kapasitesinde ve / veya solunum mekaniğinde subklinik bozukluklara sahip olduğu gösterilmiştir. Öksürük, göğüs ağrısı ve dispne SLE’de en sık görülen solunum sistemi semptomlarıdır [15,18].

Tablo 2. SLE Pulmoner Tutulum [15]

Pulmoner infeksiyonlar
Plevral tutulum Plörit Plevral efüzyon Plevral kalınlaşma
Parankim tutulumu Akut lupus pnömonisi Diffüz alveolar hemoraji Akut reversible hipoksemi Kronik interstisyel akciğer hastalığı
Diyafram kas tutulumu Shrinking lung sendromu
Pulmoner vasküler tutulum Pulmoner hipertansiyon Tromboemboli Vaskülit
Hava yolu tutulumu Üst hava yolu tutulumu (Krikoaritenoid artrit vb) Alt hava yolu tutulumu (küçük hava yolu hastalığı)

9.1. Plevral Tutulum

Plevral tutulum, en sık görülen pulmoner tutulumdur ve SLE'de diğer bağ doku hastalıklarından daha sık görülür. SLE sınıflandırma kriterlerinin bir parçasıdır. Değerlendirilen popülasyona ve tanı yöntemine bağlı olarak, prevalansı büyük ölçüde değişir. Otopsi çalışmaları, vakaların % 78-93'ünde plevral anormallikler olduğunu bildirmiştir. Büyük klinik çalışmalardan 1000 hastalık bir SLE kohortunda % 36 plevral veya perikardiyal tutulum, 520 hastalık bir SLE kohortunda % 45 plörezi, % 30 plevral efüzyon bildirilmiştir [19]. Plevral anormallikler erkeklerde ve Afro-Amerikalılarda daha yaygın olarak görülmektedir. Hastalık süresi, geç tanı yaşı, daha fazla kümülatif hasar, anti-RNP ve anti-Sm antikorları pozitifliği, plörit riskini yaklaşık iki kat arttırdığı saptanan faktörlerdir. Plöretik göğüs ağrısı en sık görülen semptomdur; hastalar öksürük, nefes darlığı ve ateş şikayetini de sık bildirir [15,18].

9.2. Akut Lupus Pnömonisi

Akut lupus pnömonisinin infeksiyöz pnömoni ile benzer bir klinik prezentasyonu vardır ve SLE kohortlarının yaklaşık % 5'inde saptanmıştır. Ateş, öksürük, dispne, taşipne ve hipokseminin akut başlangıcı tipiktir. Görüntülemelerde genellikle tüm akciğer bölgelerini içerebilen ancak alt bölgelerde daha fazla olan bilateral diffüz yamalı alveolar infiltratlar saptanmaktadır. İnfeksiyöz pnömoni ile klinik benzerliği ve ortak birliktelikleri göz önüne alındığında, infeksiyöz patolojiler dışlanmalıdır. %50'ye ulaşabilen mortalite yüzdesiyle erken tanı ve agresif tedavi yapılmalıdır [15,18].

9.3. Diffüz Alveolar Hemoraji

DAH SLE'nin nadir görülen (%3), fakat mortalitesi yüksek (%70-90) bir pulmoner tutulumudur. DAH, nötrofilik infiltrasyon ve damar duvarlarının yıkımı ile pulmoner kapilleritin bir sonucudur. Genellikle dispne ve ateş ile ortaya çıkar; hemoptizi DAH'lı hastaların % 65'inde saptanır. Görüntülemelerde, iki taraflı konsolidasyon veya buzlu cam opasiteleri dikkat çekicidir. DAH, yüksek hastalık aktivitesi, anti-dsDNA antikorlarının yüksek titreleri ve düşük kompleman C3 seviyeleri ile birliktedir. DAH'ta kötü prognostik belirteçler renal yetmezlik, trombositopeni ve klinik ciddiyeti (mekanik ventilasyon gereksinimi) içerir [15,18]. DAH antifosfolipid antikorları pozitif olan hastalarda vaskülit dışında künt hemorajiden de kaynaklanabilir.

9.4. İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Klinik olarak belirgin İAH, SLE hastalarının % 1-15'inde görülmektedir. SLE ilişkili İAH'lı hastalar, asemptomatik seyir sergileyebilecekleri gibi tipik olarak efor dispnesi ve nonprodüktif öksürük ile de ortaya çıkabilirler. Çalışmalarda uzun süreli hastalık süresi (> 10 yıl hastalık süresi), ileri yaş hastalık başlangıcı, Raynaud fenomeni, anti- (U1) RNP antikor pozitifliği, sklerodaktili ve anormal tırnak kılcak yapısı SLE'de İAH gelişimi için risk faktörü olarak belirlenmişlerdir. Yüksek CRP, kriyoglobülinler, hipokomplementemi ve ANA pozitifliği ise bu hastalarda saptanan laboratuvar anormalliklerdir [15,18].

SLE-İAH'ın tanısı klinik özellikler, görüntüleme, histopatoloji ve akciğer fizyolojisinin kombinasyonuna dayanır. Akciğer biyopsisi İAH'ı teşhis etmek için altın standart yöntem olsa da, invaziv doğasından ötürü genellikle yapılmaz. SLE-İAH'ın en sık görülen histolojik paterni nonspesifik interstisyel pnömonidir (NSIP). Diğer paternler arasında organize pnömoni (OP), lenfoid interstisyel pnömoni (LIP), olağan interstisyel pnömoni (UIP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP) ve yaygın alveoler hasardır. İnvaziv tanı yöntemlerinin yerine yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT), solunum fonksiyon testi (SFT) ve karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) İAH tanısını koydurabilir [15,18].

9.5. Büzüşen akciğer (shrinking lung) sendromu

Büzüşen akciğer sendromunun (BAS), SLE'li hastaların % 0.5'inde meydana gelen nadir bir tutulumdur. Hoffbrand ve arkadaşları tarafından hazırlanan orijinal raporunda, interstisyel, alveoler veya vasküler pulmoner hastalığın yokluğunda, diyafragma yüksekliği olan veya olmayan, açıklanamayan dispne, düşük akciğer hacimleri ve kısıtlayıcı akciğer fizyolojisi ile tanımlanmıştır. Uzun hastalık süresi, anti-RNP antikor pozitifliği ve plörit öyküsü, çok değişkenli bir analizde BAS ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur [19]. Patofizyolojisi kesin olarak tanımlanamamıştır. Fakat bir hipotez, plevral inflamasyonun nöral refleksler tarafından derin inspirasyonu engelleyebileceğini ve kronik akciğer hipoinflasyonuna yol açabileceğini, bunun sonucu olarak da parankimal yeniden şekillenmeye yol açarak akciğer uyumunun azalmasından sorumlu olabileceğini önermektedir [20]. BAS'ın yönetimi ve prognozu hakkında sınırlı tecrübe mevcuttur. Tedavisinde kortikosteroidler (orta ila yüksek dozlar), sitotoksik ajanlar, biyolojik tedaviler (rituksimab), teofilin ve yüksek doz beta agonistleri yer almaktadır [15,18].

9.6. Pulmoner Hipertansiyon

SLE'de pulmoner hipertansiyon (PH) prevalansı, çeşitli çalışmalarda % 0,5 ile % 17,5 arasında değişmektedir. Kronik inflamasyon, immün disregülasyon, vasküler hasar ve yeniden şekillenme, vaskülit ve pulmoner veno-oklüziv hastalık (PVOD) SLE-PH'ye yol açar. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu veya sol kalp kapak anomalisinden dolayı, belirgin interstisyel akciğer hastalığı olan SLE hastalarında kronik hipoksiden, ve antifosfolipid antikor varlığında tromboemboliden dolayı PH gelişebilir. Tipik olarak SLE hastaları, SLE başlangıcından itibaren 5 yıl içinde PH geliştirir [21]. Ekstrapulmoner hastalık aktivitesi ile PH gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır. PH'li SLE hastalarının çoğu, 40 yaşın altındaki kadınlardır. SLE-PH'li bazı hastalar asemptomatik olsalar da, genel olarak hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı veya öksürük gibi bir veya daha fazla semptomla ortaya çıkarlar. Yüz kırk yedi SLE hastasını içeren bir çalışmada, Raynaud fenomeni, antikardiyolipin ve anti-RNP antikorlarının varlığı sırasıyla, 3.2, 3.8 ve 5.4 kat oranla PH için pozitif prediktif değer olarak saptanmıştır [22]. Başka bir çalışmada araştırmacılar romatoid faktör pozitifliğinin PH'li SLE hastalarında PH olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptamışlardır [23]. Yüksek ortalama pulmoner arter basıncı, Raynaud fenomeni, trombositopeni, pleksiform lezyonlar, enfeksiyon, tromboz, gebelik, pulmoner vaskülit ve antikardiyolipin antikorları, SLE-PH'li hastalarda sağkalımın azalmasıyla ilişkili bulunmuştur [15,18].

PH varlığına ilişkin ipuçları, DLCO'da orantısız bir azalma, efor dispnesi veya daha ileri hastalığa sahip kişilerde yüksek BNP seviyesi olabilir. PH'den şüphelenilen hastalara transtorasik ekokardiyogramla (TTE) tarama yapılır. PH'nin tanımlanması ve kesin tanısı için sağ kalp kateterizasyonu gereklidir [15,18].

9.7. Pulmoner Emboli

Tromboembolizm, SLE hastalarının % 25'inde görülür ve başlıca morbidite ve mortalite nedenlerinde biridir. Antifosfolipid antikorların varlığı tromboembolizm riskini 6 kat artırır [24]. Yeni başlayan plöretik göğüs ağrısı veya dispne durumunda şüphelenilmelidir. Pulmoner emboli için değerlendirme, genellikle ventilasyon / perfüzyon (V / Q) taraması veya BT anjiyografiyi içerir. Tedavinin temelini heparin ve ardından warfarin ile antikoagülasyon oluşturur [15,18].

F. SLE ve Pulmoner Fibrozis Patogenezi

Fibrozis, inflamatuvar uyarıcılara ve progresif bir onarım sürecine kronik bir cevap olarak tanımlanır; kontrol edilmediğinde doku yeniden şekillenmesi, skarlaşma ve fonksiyon kaybı oluşur [25,26,27,28,29].

SLE hastalarının % 50'sinden fazlasının hastalık sırasında pulmoner semptomlar geliştirdiği ve pulmoner fonksiyonlarında azalma olduğu tahmin edilmektedir. SLE hastalarında akciğer fibrozisinin dispneye göreceli katkısını ve azalmış egzersiz toleransını değerlendirmek zordur; bununla birlikte, hastalık aktivitesine bağlı dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin ve tip I interferonların (IFN'ler) artmış seviyeleri, kronik inflamasyonun rol oynadığını göstermektedir. Bunu destekler şekilde plörit ve plevral fibrozis, bazı otopsi serilerinde SLE hastalarının % 50'sinden fazlasında rapor edilmiş, bu vakaların çoğunda subklinik olmasına rağmen SLE'de akciğer fibrozisinin düşünülen daha yaygın olabileceğini göstermiştir [30,31,32].

Sistemik ve lokal inflamatuvar yanıtlar, otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynar. Hasar görmüş veya aktive olmuş epitel veya endotel hücrelerinin bir sonucu olarak, proinflamatuvar sitokinler veya kemokinler salgılanır; böylece etkilenen bölgeye makrofajlar ve T ve B lenfositler toplanır. Makrofajlar hasar görmüş dokunun onarımını ve değişimini sağlar, büyüme faktörlerinin ve antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini tetikler, fibroblastların birikmesini teşvik eder; böylece inflamasyonun çözülmesini sağlar ve hasar görmüş dokunun onarımını hızlandırır. Fibroblastlar aktive olduğunda doku zedelenmesi bölgesinde ekstraselüler matriks (ECM) bileşenlerini (kollajen, fibronektin ve hyaluronik asit dahil) salgılar. Kontraktil özelliklere sahip farklılaşmış bir fibroblast şekli olan miyofibroblastlar, pulmoner fibrozisteki ana efektör hücrelerdir [33,34,35,36,37,38].

Profibrotik sitokin TGF- β , fibrozisin kritik bir medyatörüdür. TNF-a ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun yanı sıra profibrotik faktörler PDGF ve IL-13'ü de indükleyebilir. TGF- β 'nın doğrudan pulmoner fibrozis'i teşvik etmedeki rolü, fibrositlerin veya epitelyal hücrelerin miyofibroblastlara farklılaşmasını indükleme yeteneğinden kaynaklanmaktadır. TGF- β 'nin, SMAD2 / 3 ve JNK yollarının aktivasyonu yoluyla, miyofibroblast farklılaşmasına ve α -SMA'nın artışına ve fibrosit uyarımına neden olduğu gösterilmiştir. TGF- β aynı zamanda, tip I ve II alveoler epitel hücrelerinin apoptozunu artırır, bunun sonucu olarak da tip I hücrelerinin kaybı ve tip II hücrelerinin hiperplazisi ortaya çıkar. Tip II alveolar hücreler daha sonra mezenkimal markerleri yeniden düzenlemek ve SMAD3'e

bağımlı bir şekilde EMT (epitelyal mezenkimal geçiş) için TGF- β tarafından indüklenebilir. TGF- β 'nin akciğer fibrozunda EMT'nin merkezinde olduğu, akciğerde aşırı eksprese edildiği bir dizi in vivo çalışmada gösterilmiştir [39,40,41].

ECM düzenlemesiyle ilgili olarak, tip II alveolar hücreler; PDGF, TGF- β ve Wnt gibi fibrojenik mediatörleri salgılayarak etki gösterir. Bunlar, daha sonra ECM proteinlerinin salgılanmasına ve miyofibroblast farklılaşmasını indüklemek için yakındaki fibroblastlar üzerine etki eder. TGF- β , Smad sinyal yoluyla kollajen genlerinin ekspresyonunu indükleyerek doğrudan ECM birikimi ve fibrozise katkıda bulunur [42].

TH2 ile ilişkili sitokinler IL-4, IL-13 ve IL-33, miyofibroblastlara etki ederek fibrozisi artırır. IL-13, TGF- β , IL-1, MMP'leri ve akciğerdeki çeşitli kemokinleri doğrudan indükleyebilir. TH17 hücreleri, lupus dahil inflamatuvar otoimmün hastalıklarda kilit aktörlerdir. Örneğin, SLE hastalarında IL-17a seviyeleri ile hastalık şiddetinin korele olduğu ve TH17 / TH1 seviyelerinde bir dengesizlik olduğu gösterilmiştir [43,44].

IL-17a, çeşitli fare modellerinde pulmoner fibrozisin patogenezi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir; idiyopatik pulmoner fibroz (IPF) hastalarının bronkoalveolar lavajında (BAL) artmış IL-17a seviyelerinin tespit edilmiştir. Ek olarak, akciğer nakli gerektiren sklerodermalı hastaların akciğer dokusunun gen ekspresyon profili, IL-17a sinyalizasyonuna katılan genlerin yukarı doğru düzenlendiğini gösterir. Pediatrik bir SLE hasta popülasyonunun yeni bir analizinde serum IL-17a seviyeleri ile pulmoner fonksiyon kötüleşmesi arasında güçlü bir korelasyon gösterilmiş ve bu, SLE'de akciğer tutulumunun patogenezinde IL-17a'nın potansiyel bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür [45,46,47].

İnflamatuvar sitokinler, TGF- β ve T hücrelerinin pulmoner fibroz patolojisini yönlendirmedeki rollerine ek olarak, çeşitli kanıtlar bu süreçlerin ana düzenleyicileri olarak tip I IFN'ler, ER stresi ve NETosisi öne sürmektedir.

Tip I interferon (IFN) gen imzası SLE hastalarının % 50'sinde gözlenir ve hastalık şiddeti, organ tutulumu (özellikle cilt, böbrek ve merkezi sinir sistemi) ile ilişkilidir. Akciğerdeki Tip I IFN'ler, kemokin ekspresyonunu ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini indükleyerek antijen sunumunu sağlar ve adaptif immün yanıtları artırarak inflamasyonu şiddetlendirir. Ek olarak, tip I IFN'ler toleransın kırılmasına ve otoantikorların üretimini arttırmaya yardımcı olabilir. Dolaşımdaki otoantikorların ve immün komplekslerin akciğer dokusunda birikmesi, SLE ve RA'da akciğerde inflamasyonun nedeni olarak öne sürülmüştür [48,49,50].

Alveoler kanamayı harekete geçiren akut akciğer inflamasyonu, temel olarak, nötrofillerin solunum yollarına akışını tetikleyen inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınması ile aktive edilir. Çalışmalar, lupus hastalarının, IFN'yi üreten düşük yoğunluklu nötrofiller veya granülositler adı verilen spesifik bir inflamatuvar nötrofil alt grubuna sahip olduğunu göstermiştir. Son araştırmalar nötrofillerin, nükleozomların yoğunlaştırılmasının bir sonucu olarak nötrofil ekstraselüler tuzak oluşumunu (NETosis) indükleyerek immün komplekslere veya tip I IFN'ye yanıt verdiğini göstermiştir [51,52,53].

NETosis, bakteriyel infeksiyonlara fizyolojik bir cevaptır, bakterileri yakalamaya ve hareketsiz hale getirmeye ve infeksiyonun yayılmasını önlemeye yardımcı olur. Kronik inflamatuvar koşullarda ve pulmoner fibrozda, azalmış bir DNAaz aktivitesi ile birlikte, dolaşımdaki hücresiz NET'ler ve plazma LL-37'nin (bir NET bileşeni) yüksek seviyeleri saptanmıştır. NET'lerin, İAH hastalarında EMT'lerin ve α -SMA boyama fibroblastların, akciğer fibroblastlarının aktivasyonunu ve miyofibroblastlara farklılaşmasını arttırdığı in vitro olarak gösterilmiştir [54,55,56].

Son zamanlarda, endoplazmik retikulum (ER) stresinin otoimmün akciğer hasarında önemli olduğu ortaya çıkmıştır. Akciğer epitelindeki ER stres yanıtları, hücrelerin hasarlı bölgeye toplanmasına ve ortamın yeniden yapılandırılmasına yardımcı olan sitokinlerin salınımına yol açar. ER stresi, lupus ve diğer sistemik otoimmün hastalıklarda akciğer tutulumunun patolojisinde merkezi olabilir. Nitekim yanlış katlanmış proteinlerin ve akciğerdeki ER stresinin, tunikamisin gibi maddelerle farmakolojik aktivasyonunun, EMT'yi uyardığı, bu yolun, pulmoner fibroziste oynayabileceği merkezi rolü gösterdiği gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, ER stresinin, transkripsiyon faktörü IRF3'ün aktive edilmesi yoluyla tip I IFN üretimini arttırdığı gösterilmiştir [57,58,59].

G. Aktivite ve Hasarın Değerlendirilmesi

SLE hastalarında ortaya çıkan semptomların veya laboratuvar bulgularının hastalık aktivitesi ile ilişkisini ortaya koymak amaçlı birçok aktivite indeksi geliştirilmiştir. 'British Isles Lupus Assessment Group' (BILAG) indeksi, 'SLE Disease Activity Index' (SLEDAI), 'Systemic Lupus Activity Measure' (SLAM), 'European Consensus Lupus Activity Measurement' (ECLAM) ve 'Lupus Activity Index'tir (LAI) bunlardan en sık kullanılanlarıdır [60].

Tablo 3. SLEDAI aktivite indeksi [61]

Puan	Özellik	Açıklama
8	Nöbet	Metabolik, enfeksiyöz ve ilaç kaynaklı sebepler dışlanmalı, yeni başlangıçlı
8	Psikoz	Halüsinasyonlar, tutarsızlık, azalmış düşünce içeriği, belirgin mantıksız düşünme, tuhaf, dağınık veya katatonik davranışları içerir. Üremi ve ilaç sebepleri dışlanmalı
8	Organik beyin sendromu	Bozulmuş oryantasyon ve hafıza ile beraber azalmış bilişsel fonksiyon. Bilinç bulanıklığı, odaklanamama, anlamsız konuşma, uykusuzluk veya gün içinde uyuklama, artmış ya da azalmış psikomotor aktivite. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı sebepler dışlanmalı
8	Görme bozuklukları	Retinal değişiklikler. Sitoid cisimcikler, retinal hemorajiler, koroidde hemorajiler veya ciddi eksüdasyon, optik nörit, sklerit, episklerit. Hipertansiyon, enfeksiyonlar ve ilaçlar dışlanmalı
8	Kranial sinir tutulumu	Yeni başlayan duysal veya motor nöropati
8	Lupus baş ağrısı	Ciddi inatçı baş ağrısı, migrene benzeyebilir. Fakat narkotik analjeziklere yanıtız olmalı
8	Serebrovasküler olay	Yeni başlangıçlı serebrovasküler olay. Aterosklerotik veya hipertansif nedenler dışlanmalı
8	Vaskülit	Ülserasyon, gangren, hassas parmak nodülü, periungal infarkt, splinter hemoraji, biyopsi veya anjiogram ile kanıtlanmış vaskülit
4	Artrit	İnflamasyon belirtileri ve ağrının olduğu 2'den fazla eklem
4	Miyozit	Kreatin fosfokinaz/aldolaz yüksekliği ile ilişkili proksimal kas zayıflığı veya elektromiyogram veya biyopsi ile gösterilmiş miyozit
4	Üriner silendirler	Eritrosit silendiri
4	Hematüri	>5 eritrosit. Taş ve enfeksiyon dışlanmalı
4	Proteinüri	>0,5 g/gün. Yeni başlangıç veya proteinüride >0,5 g/gün artış
4	Piyüri	>5 lökosit. Enfeksiyon dışlanmalı
2	Raş	Yeni başlayan veya rekürren inflamatuvar lupus raşı
2	Alopesi	Yeni başlayan veya rekürren anormal, yamalı ya da diffüz saç kaybı
2	Mukozal ülser	Yeni başlayan veya rekürren oral veya nazal ülserler
2	Plörezi	Plöritik göğüs ağrısı, plevral frotman, plevral efüzyon veya yeni plevral kalınlaşma
2	Perikardit	Perikardiyal ağrı, frotman, efüzyon veya EKG ile doğrulanmış
2	Kompleman düşüklüğü	Düşük C3, C4, CH50
2	Anti-dsDNA pozitifliği	Farr yöntemi ile > % 25 bağlanma ya da laboratuvar üst sınırını geçen titreler
1	Ateş	>38°C. Enfeksiyon dışlanmalı
1	Trombositopeni	<100.000/mm ³
1	Lökopeni	<3.000/mm ³ . İlaç etkisi dışlanmalı

Aktivite indeksleri dışında SLE hastalarında kümülatif hasarı ortaya koymak içinde hasar indeksleri geliştirilmiştir. SLICC/ACR hasar indeksi de bu konuda en sık kullanılan

indekstir. 12 sistemi kapsayan, 41 parametreden oluşan bu indekste 0-47 arasında bir puan elde edilir. Birçok lupus kohortunda hastaların % 50'sinde en az bir hasar olduğu tespit edilmiştir [62].

Tablo 4. SLICC / ACR hasar indeksi [62]

Sistem ve Özellik	Puan
Oküler	
Katarakt	1
Retinal değişiklik veya optik atrofi	1
Nöropsikiyatrik	
Kognitif zayıflık veya majör psikoz	1
6 aydır var olan tedavi gerektiren nöbet	1
Serebvasküler olay (>1 ise 2 puan)	1 / 2
Kraniyal veya periferik nöropati (optik hariç)	1
Transvers myelit	1
Renal	
Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < % 50	1
Proteinüri $\geq 3,5$ g/gün	1
Son dönem böbrek yetersizliği	3
Pulmoner	
Pulmoner hipertansiyon	1
Pulmoner fibrozis	1
Shrinking lung sendromu	1
Plevral fibrozis	1
Pulmoner infarkt	1
Kardiyovasküler	
Anjina veya koroner arter by-pass	1
Miyokart infarktüsü (>1 ise 2 puan)	1 / 2
Kardiyomiyopati (ventriküler disfonksiyon)	1
Kapak hastalığı (diyastolik ya da sistolik üfürüm >3/6)	1
6 aydır süren perikardit veya perikardiektomi	1
Periferik vasküler	
6 aydır süren klodikasyo	1
Minör doku kaybı	1
Önemli doku kaybı (parmak veya uzuv kaybı) (>1 bölge ise 2 puan)	1 / 2
Venöz tromboz veya venöz staz	1
Gastrointestinal	
Herhangi nedenle barsak rezeksiyonu veya infarktı (>1 bölge ise 2 puan)	1 / 2
Mezenterik yetersizlik	1
Kronik peritonit	1
Striktür veya üst GİS cerrahisi	1
Kas-iskelet	
Kas atrofisi veya güçsüzlüğü	1
Deforme edici veya eroziv artrit (avasküler nekroz hariç)	1
Fraktür veya vertebral kollaps ile olan osteoporoz	1
Avasküler nekroz (>1 bölge ise 2 puan)	1 / 2
Osteomyelit	1
Deri	
Skar bırakan alopesi	1
Skalp hariç pannikulum ya da aşırı skarlaşma	1
6 aydan uzun süredir olan deri ülserasyonu (tromboz hariç)	1
Prematür gonadal yetmezlik	1
Diabetes mellitus	1
Malignite (displazi hariç) (>1 bölge ise 2 puan)	1 / 2

BÖLÜM III

AMAÇLAR

Çalışmamızda SLE hastalarında pulmoner tutulumun spektrumu ve sıklıklarının belirlenmesi ve pulmoner tutulum için risk faktörü olan klinik ve laboratuvar parametrelerin ortaya konulması amaçlanmıştır.



BÖLÜM IV

HASTALAR VE YÖNTEMLER

I. Hastalar

Kesitsel olarak tasarladığımız tek merkezli çalışmamız, Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirildi. Romatoloji Bilim Dalı, SLE / APS spesifik polikliniği'ne başvuran, SLICC sınıflandırma kriterlerini [13] ve ACR tanı kriterlerini [14] karşılayan 300 SLE ($\pm$ APS) hastası random olarak seçildi. Hastaların demografik verileri, kümülatif klinik ve laboratuvar özellikleri, hasar verileri ve tedavi geçmişleri Romatoloji BD SLE / APS hasta kohortundan elde edildi ve güncellendi. Tüm hastalara posteroanterior akciğer grafisi (PAAG), spirometrik ölçüm, karbonmonoksit difüzyon testi ve ekokardiyografi yapıldı.

Hastalardan aydınlatılmış onam alındı (ek-1). Çalışma İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen standartlara uygun şekilde yürütüldü [64].

BAS tanısı; açıklanamayan dispnesi olan, restriktif paternde spirometrik ölçüm sonucu olan (azalmış FVC değerinin mutlak olması kabul edildi), küçük akciğer hacimleri ve interstisyel, alveoler veya vasküler pulmoner hastalık yokluğunda diyafragma yüksekliği olan veya olmayan hastalara konuldu. Klinik olarak BAS tanısı konan tüm hastalara diyafram EMG, USG ve MR incelemeleri yapılarak klinik tanı doğrulandı.

II. Spirometrik ölçüm ve Karbonmonoksit Difüzyon Testi

Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneğinin önerileri doğrultusunda çalışmaya katılan tüm olguların spirometrik ölçümleri, total akciğer kapasitesi (TAK) ölçümleri ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümleri yapıldı [68, 69, 70, 71]. TAK ve DLCO ölçümleri için "tek soluk yöntemi" kullanıldı. Spirometrik ölçümlerden FVC, FEV1, FEV1 / FVC, kaydedildi. DLCO ölçümü hemoglobin değerine göre düzeltilerek DLCOc olarak kaydedildi [72]. FVC, FEV1, FEV1 / FVC, DLCOc ve TAK $\geq$ %80 beklenen normal değer olarak kabul edildi [73].

III. İnterstisyel Akciğer Hastalığı Tanısı

İnterstisyel akciğer hastalığı değerlendirmesi için son 6 ay içinde çekilen akciğer grafisi ve / veya akciğer tomografisi (spiral BT veya HRCT) kullanıldı. Hem PA grafisi hem de HRCT veya spiral BT'si olanlarda interstisyel akciğer hastalığı (İAH) için tomografi kullanıldı. Akciğer radyolojisi olgunun kliniğini ve akciğer fonksiyonlarını bilmeyen bir radyolog ve bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından birbirinden bağımsız olarak değerlendirdi. Başka nedenlerle açıklanamayan düşük FVC ve / veya DLCO değerleri olanlarda son 6 aya ait radyolojik inceleme yoksa HRCT çekildi. Diğer olası nedenler dışlandıktan sonra retiküler ve / veya interstisyel patern, buzlu cam opasitesi, yamalı konsolidasyon veya bal peteği görünümü İAH olarak değerlendirildi.

IV. Diyafram EMG Testi

Frenik sinirin işlevini değerlendirmek üzere yapılabilen frenik sinir motor ileti incelemesi diğer motor ileti incelemelerinde olduğu gibi sinir bütünlüğü hakkında bilgi verir. Diyafram kası kayıtlı frenik sinir motor yanıtları birkaç yüz mikrovoltluk bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) olarak elde edilmektedir. Elektrofizyolojik incelemeler içerisinde günlük pratikte pek kullanılmamakla birlikte frenik sinirin motor ileti incelemesini değerlendirebilmek için birkaç farklı teknik yöntem geliştirilmiştir. Özellikle obez, kısa ve kalın boyunlu, ciltaltı yağ dokusu belirgin derecede artmış kişilerde frenik sinir motor yanıtlarını elde etmek teknik olarak zor olabilir.

Sağ ve sol frenik sinirin uyarımı ile sağ ve sol diafragma kasından motor yanıtlar elde edilmiş ve kullanılan metoda göre latans ve amplitüd değerleri normal ise frenik sinir bütünlüğünün korunduğu söylenebilir. Bir taraftaki yanıtlar patolojik ise veya bir tarafta yanıt elde edilemiyorsa, frenik sinirde bir etkilenmeden bahsedilebilir. Ancak patolojinin etyolojisine yönelik bir yorum yapılamaz. Eğer elde edilen motor yanıtlar iki yanlı düşük amplitüdlü ise ya da iki yanlı motor yanıt elde edilemiyorsa kesin bir sonuca varmak zor olabilir. Teknik olarak zorlukları bulunan bir inceleme yönteminde her iki tarafında teknik nedenlerden etkilenme olasılığı yüksektir. Diğer bir olasılık ise yaygın bir patolojik tablo ile karşı karşıya kalınmış olmasıdır. Diyafram kasının iğne EMG ile değerlendirilmesi yardımcı olabilir ancak kasın lokalizasyonu, hareketli olması ve yüksek pnömotoraks riski nedeniyle ancak seçilmiş hastalarda ve uygun şartlar altında iğne EMG yapılabilir.

SLE-BAS hastalarını değerlendirirken diyafram USG ve MR incelemelerine ek olarak frenik sinir bütünlüğünü değerlendirmek amacıyla iki yanlı diyafram kası kayıtlı motor iletiler

çalışıldı. Önce BAS olmayan SLE'li bir grup hasta (n=10), ardından klinik olarak BAS düşünülen ($\pm$ direkt grafide diyafragma elevasyonu) hastalar incelendi. Frenik sinir motor ileti incelemesi Newsome Davis (1967) tarafından tanımlanan metoda göre çalışıldı. Yüzeyel gümüş cup elektrodlar kullanılarak sırtüstü yatan hastada aktif elektrod 7-8-9. interkostal aralıkta anterior aksiller çizgi hizasına gelecek şekilde yerleştirilirken, referans elektrod orta aksiller çizgi hizasında aktif elektrodun 3,5-5cm kadar posterioruna ve toprak elektrod da manibrium sterni üzerine yerleştirildi. Uyarıcı elektrod sternokleidomastoid kasın arkasına ve 1/3 distaline yerleştirilerek 0,1-0,2 msn uyarı süresi kullanılarak, nötral pozisyonda, en iyi motor yanıt elde edilene kadar uyarılar tekrarlandı. Elde edilen motor yanıtın en az 3 kez tekrarlanabildiği gösterildikten sonra frenik sinir motor yanıtı olduğu kanaatine varıldı. Frenik sinir motor amplitüdünün 160 mikrovolt'un altındaki değerler veya motor latansı 9,3 ms üzerinde olan hastaların incelemeleri patolojik olarak değerlendirildi.

V. Diyafram USG ve MR Testi

Radyoloji departmanına gönderilen hastaların diafragma ultrasonografisi PHILIPS EPIC 5 cihazı ile yapıldı.

Supin pozisyonda yatırılan hastaların elleri baş üstüne alındı. Referans olarak karaciğer penceresi gözetilerek midklaviküler hatta değerlendirme yapıldı. Öncelikli olarak sub kostal, karaciğerin net olarak subkostal görülemediği hastalarda interkostal pencerede 10-5 ch konveks prob ile batın aplikasyonu kullanılarak M Mode ultrasonografi gerçekleştirildi.

M mode ultrasonografide hemidiyaframın amplitüd eğrileri spontan ve derin inspiyumda ayrı ayrı ölçüldü. Ölçümlerde referans noktalar ekspiryumun sonu ile inspiyumun tepe noktası olarak belirlendi.

Hemidiyafram kalınlık ölçümleri konvansiyonel B mode ultrasonografi ile 13-5 lineer prob ile kas iskelet aplikasyonu kullanılarak gerçekleştirildi. Sol hemidiyafram ölçümü için sağ lateral dekubit, sağ hemidiyafram ölçümü için sol lateral dekubit pozisyonu seçildi. Referans olarak posteriorda karaciğer, lateralde ise akciğerin hava dolu ekojen dokusu kullanıldı. İnspiyum ve ekspiryumda ayrı ayrı hemidiyafram çap ölçümleri yapıp ortalaması alındı.

Ultrasonografi çekimi tamamlanan hastalara Siemens Amira cihazı kullanılarak toraks MR çekimi gerçekleştirildi. TRUFİ koronal planlarda elde edilen görüntülerde her iki hemidiafragma arasındaki yükseklik farkı hesaplandı.

M mode ultrasonografide paradoksal hareket, spontan solunumda 10 mm'den daha az amplitüd yüksekliği ve derin inspiryumda her iki hemidiyafram amplitüd yüksekliği arasında $> \% 50$ farkın olması kriterlerinden herhangi birinin olması diyafram disfonksiyonu lehine değerlendirildi [65].

VI. Ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi, hasta boyutu için uygun transduser frekansları kullanılarak Vivid 7 (GE, Horten, Norveç) sisteminde yapılmıştır. Deneyimli aynı kardiyolog bütün kantitatif ölçümleri gerçekleştirmiştir. Bütün ölçümler şu anki klavuzlara uygun olarak yapılmıştır [66, 67]. Sağ ventrikül ve sağ atriyum end diastolik transvers ölçümleri apikal 4 boşluk pencereden kaydedilmiştir. Sistolik pulmoner arter basıncı triküspit kapak yetersizliği doppleri üzerinden modifiye Bernoulli eşitliği ile hesaplanmıştır.

VII. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (SPSS versiyon 22.0, IBM Corp., Armonk, New York, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. Sonuçlar normal dağılıma sahip değişkenlerde ortalama $\pm$ standart sapma (SS), aksi halde medyan [çeyrekler açıklığı (interquartile range, IQR)] ile ifade edildi. Devamlı değişkenlerin gruplar arasındaki farkları, dağılım özelliğine göre *t* testi ya da Mann-Whitney *U* testi kullanılarak değerlendirildi; ikiden fazla sayıda grubun varlığında ise ANOVA ya da Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testleri ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BÖLÜM V

BULGULAR

I. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmamızda random olarak seçilmiş, SLE/APS polikliniğinden takip edilen SLE tanılı 300 hasta değerlendirildi. Hastaların 35'i (% 11,7) erkek, 265'i (% 88,3) kadın idi. Hastaların medyan yaşı 42 (19-76), medyan tanı yaşı 30 (7-69) medyan hastalık süresi 11 (1 – 39), ve medyan takip süresi 10 (1-39) yıl idi. Hastaların demografik ve ayrıntılı klinik özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. SLE hastalarının klinik ve demografik özellikleri

SLE n=300	
Kadın, n (%)	265 (88,3)
Yaş (yıl) (ort ± SS, IQR)	43 ± 12,5 (19 - 76)
Tanı yaşı (yıl) (ort ± SS, IQR)	32 ± 12,2 (7 – 69)
Hastalık süresi (yıl) (ort ± SS, IQR)	12,5 ± 8,3 (1 – 39)
Takip süresi (yıl) (ort ± SS, IQR)	11,5 ± 8,03 (1 – 39)
Klinik Özellikler, n (%)	
Fotosensitivite	196 (65,3)
Alopesi	139 (46,3)
Malar raş	162 (54)
Diskoid raş	23 (7,7)
Oral ülser	32 (10,7)
Artrit	227 (75,7)
Serözit (total)	82 (27,3)
Perikardit	53 (17,7)
Plörit	54 (18)
Renal tutulum	128 (42,7)
Hematolojik tutulum (total)	219 (73)
Lökopeni	120 (40)
Lenfopeni	185 (61,7)
Trombositopeni	86 (28,7)
OİHA	78 (26)
Nörolojik tutulum (total)	21 (7)
Nöbet	13 (4,3)
Psikoz	8 (2,7)
Anti-dsDNA	242 (80,7)
ANA pozitifliği	299 (99,7)
Anti-Sm	79 (26,3)
AKL IgG	50 (16,7)
AKL IgM	49 (16,3)
Lupus antikoagülanı	68 (22,7)
Raynaud fenomeni	113 (37,7)
APS	65 (21,7)
Arter trombozu	43 (14,3)
Ven trombozu	29 (9,7)
Livedo retikularis	53 (17,7)
Miyozit	15 (5)
İskemik kalp hastalığı	6 (2)
Vaskülit	43 (14,3)
Anti-RNP	64 (21,3)
Anti-Ro	94 (31,3)
Anti-La	26 (8,7)
Scl-70	9 (3)
RF	20 (6,7)
Anti-CCP	8 (2,7)

AKL: Antikardiyolipin antikor, Anti-CCP: Anti siklik sitrülenmiş peptid, Anti-Sm: Anti-Smith, APS: Antifosfolipid sendromu, OİHA: Otoimmün hemolitik anemi, RF: Romatoid faktör

SLE hastalarının tamamı SLICC sınıflandırma kriterlerini karşılıyordu. Hastaların % 65,3'ünde (n=196) fotosensitivite, % 46,3'ünde (n=139) alopesi, % 54'ünde (n=162) malar raş, % 7,7'sinde (n=23) diskoid raş, % 10,7'sinde (n=32) oral veya nazal ülserler, % 75,7'sinde (n=139) artrit, % 27,3'ünde (n=82) serözit, serözit alt grup olarak incelendiğinde; % 18'inde (n=54) plörit, % 17,7'sinde (n=53) perikardit, % 42,7'sinde (n=128) lupus nefriti, % 7'sinde (n=21) nörolojik tutulum, % 26'sinde (n=78) hemolitik anemi, % 40'ında (n=120) lökopeni, % 61,7 (n=185) lenfopeni, % 28,7'sinde (n=86) trombositopeni, % 99,7'sinde (n=299) ANA pozitifliği, % 80,7'sinde (n=242) anti-dsDNA antikorları, % 26,3'ünde (n=79) anti-Sm antikorları, % 16,7'sinde (n=50) antikardiyolipin IgG antikorları, % 16,3'ünde (n=49) antikardiyolipin IgM antikorları, % 22,7'sinde (n=68) lupus antikoagülanı varlığı, % 21,7'sinde (n=65) antifosfolipid antikor sendromu, % 14,3'ünde (n=43) arteriyel tromboz, % 9,7'sinde (n=29) venöz tromboz, % 37,7'sinde (n=113) Raynaud fenomeni varlığı, % 17,7'sinde (n=53) livedo retikularis, % 5'inde (n=15) miyozit, % 2'sinde (n=6) iskemik kalp hastalığı, % 14,3'ünde (n=43) vaskülit, % 21,3'ünde (n=63) anti-RNP antikorları, % 31,3'ünde (n=94) anti-Ro antikorları, % 8,7'sinde (n=26) anti-La antikorları, % 3'ünde anti-Scl-70 antikorları, % 6,7'sinde (n=20) RF antikorları, % 2,7'sinde (n=8) anti-CCP antikorları saptandı.

Lupus hastalarının kümülatif SLICC / ACR hasar skorları hesaplandı, ortalama hasar skoru $0,96 \pm 1,3$ (0 – 8) bulundu. Oküler hasar 24 (% 8) hastada mevcuttu; bu hastaların 19'unda (% 6,3) katarakt, 8'inde (% 2,7) retinal değişiklik veya optik atrofi saptandı. Otuzyedisi (% 12,3) hastada nöropsikiyatrik hasar bulgusu mevcuttu; bunların 10'unda (% 3,3) kognitif zayıflık veya majör psikoz, 6'sında (% 2) tedavi gerektiren nöbet, 15'inde (% 5) serebrovasküler olay, 11'inde (% 3,7) kraniyal veya periferik nöropati (optik hariç) idi. Renal hasar 17 (% 5,7) hastada mevcuttu, bu hastaların 3'ünde (% 1) 3,5 gr'dan fazla sebat eden proteinüri, 8'inde (% 2,7) azalmış glomerüler filtrasyon hızı (< % 50), 8'inde (% 2,7) son dönem böbrek hastalığı idi. Pulmoner hasar bulgusu çalışma sonrası değerlendirildiğinde, pulmoner hipertansiyon 20 (% 6,7) hastada, interstisyel akciğer hastalığı 48 (% 16) hastada, büzüşen akciğer sendromu 10 (% 3) hastada, pulmoner infarkt 1 (% 0,3) hastada saptandı.

Tablo 6. SLE hastalarının SLICC-ACR hasar indeksi [62]

SLICC-ACR hasar indeksi	N (%)	
Oküler	24 (8)	
Katarakt	19 (6,3)	
Retinal değişiklik veya optik atrofi	8 (2,7)	
Nöropsikiyatrik	37 (12,3)	
Kognitif zayıflık veya majör psikoz	10 (3,3)	
6 aydır var olan tedavi gerektiren nöbet	6 (2)	
Serebrovasküler olay	15 (5)	
Kraniyal veya periferik nöropati (optik hariç)	11 (3,7)	
Transvers myelit	0	
Renal	17 (5,7)	
Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) < % 50	8 (2,7)	
Proteinüri $\geq 3,5$ g/gün	3 (1)	
Son dönem böbrek yetersizliği	8 (2,7)	
Pulmoner	Bilinen*	Bulunan*
Pulmoner hipertansiyon	15(5)	20(6,7)
Pulmoner fibrozis (İnterstisyel akciğer hastalığı)	12 (4)	48 (16)
Büzüşen akciğer sendromu	1 (0,3)	10 (3)
Plevral fibrozis	0	3 (1)
Pulmoner infarkt	1(0,3)	1 (0,3)
Kardiyovasküler	70 (23,3)	
Anjina veya koroner arter by-pass	4 (1,3)	
Miyokart infarktüsü	7 (2,3)	
Kardiyomiyopati (ventriküler disfonksiyon)	1 (0,3)	
Kapak hastalığı (diyastolik ya da sistolik üfürüm >3/6)	55 (18,3)	
6 aydır süren perikardit veya perikardiyektomi	8 (2,7)	
Periferik vasküler	17 (5,7)	
6 aydır süren kladikasyo	1 (0,3)	
Minör doku kaybı	4 (1,3)	
Önemli doku kaybı (parmak veya uzuv kaybı)	1 (0,3)	
Venöz tromboz veya venöz staz	14 (4,7)	
Gastrointestinal	0	
Kas-iskelet	36 (12)	
Kas atrofisi veya güçsüzlüğü	11 (3,7)	
Deforme edici veya eroziv artrit (avasküler nekroz hariç)	3 (1)	
Fraktür veya vertebral kollaps ile olan osteoporoz	4 (1,3)	
Avasküler nekroz	23 (7,7)	
Osteomyelit	2 (0,7)	
Deri	10 (3,3)	
Skar bırakan alopesi	4 (1,3)	
Skalp hariç pannikulum ya da aşırı skarlaşma	1 (0,3)	
6 aydan uzun süredir olan deri ülserasyonu (tromboz hariç)	6 (2)	
Prematür gonadal yetmezlik	7 (2,3)	
Diabetes mellitus	17 (5,7)	
Malignite (displazi hariç)	9 (3)	

*= Çalışma yapılmadan önce **bilinen**; çalışma sonucunda **bulunan**

Kardiyovasküler hasar bulgusu 70 (% 23,3) hastada izlendi, bu hastaların 55'inde (% 18,3) ekokardiyografi ile kanıtlanmış valvüler hastalık, 7'sinde (% 2,3) miyokard infarktüsü ve 4'ünde (% 1,3) koroner arter by-pass öyküsü, 1 (% 0,3) hastada kardiyomiyopati, 8 (% 2,7) hastada 6 aydır süren perikardit veya perikardiyektomi öyküsü mevcuttu. Periferik vasküler hasar bulguları 17 (% 5,7) hastada tespit edildi, bunların 1'inde (% 0,3) 6 aydan uzun süren kladikasyo, 4'ünde (% 1,3) minör doku kaybı, 1'inde (% 0,3) önemli doku kaybı (parmak kaybı), 14'ünde (% 4,7) venöz tromboz veya venöz staz mevcuttu. Kas-iskelet sekelleri toplam 36 (% 12) hastada tespit edildi, bu sekellerin 23'ü (% 7,7) avasküler nekroz, 11'i (% 3,7) kas atrofisi veya güçsüzlüğü, 3'ü (% 1) deforme edici artrit, 4'ü (% 1,3) fraktür veya vertebral kollaps ile olan osteoporoz, 2'si (% 0,7) osteomiyelit idi. Kalıcı deri hasar bulguları 10 (% 3,3) hastada, prematür gonadal yetmezlik 7 (% 2,3) hastada saptandı. Takip süresinde 17 (% 5,7) hastada diabetes mellitus ve 9 (% 3) hastada malignite geliştiği gözlemlendi. Gastrointestinal hasar hiçbir hastada izlenmedi.

Hastaların % 99,7'ine (n=299) hidroksiklorokin tedavisi başlanmış, fakat % 17'sinde (n=51) hidroksiklorokine bağlı toksisite gelişmiş ve ilaç kesilmişti. Ortalama hidroksiklorokin kullanım süresi $9,8 \pm 6,8$ (1 – 30) yıl idi. Hastaların % 55'i (n=165) azatioprin (ortalama kullanım süresi $6,8 \pm 4,8$ (1 - 20) yıl); % 46'sı (n=137) mikofenolat mofetil (ortalama kullanım süresi $4,9 \pm 3,4$ (1- 15) yıl); % 43,3'ü (n=130) siklofosamid (ortalama kümülatif doz $4,8 \pm 2,8$ (1 – 15) gram); % 4,3'ü (n=13) metotreksat; % 17'si (n=51) Rituksimab tedavisi (ortalama kür sayısı $2,6 \pm 1,7$ (1 – 8)) almıştı (tablo 7).

Tablo 7. Tedavi

Azatioprin n (%)	165 (55)
Azatioprin kullanım süresi (yıl) ort $\pm$ SS, IQR	$6,8 \pm 4,8$ (1 – 20)
Mikofenolat mofetil n (%)	138 (46)
Mikofenolat mofetil kullanım süresi (yıl) ort $\pm$ SS, IQR	$4,9 \pm 3,4$ (1 – 15)
Siklofosamid n (%)	130 (43,3)
Siklofosamid kümülatif doz (gr) ort $\pm$ SS, IQR	$4,8 \pm 2,8$ (1 – 15)
Hidroksiklorokin n (%)	299 (99,7)
Hidroksiklorokin kullanım süresi (yıl) ort $\pm$ SS, IQR	$9,8 \pm 6,8$ (1 – 30)
Ritüksimab n (%)	51 (17)
Ritüksimab kür sayısı, ort $\pm$ SS, IQR	$2,6 \pm 1,7$ (1 – 8)
Metotreksat n (%)	13 (4,3)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

II. Ekokardiyografi Özellikleri

Karbonmonoksit difüzyon testinde düşüklük sebebi olabilecek pulmoner arteriyel hipertansiyon varlığının ve olası ilişkili kapak tutulumunun değerlendirilmesi amacıyla çalışmaya dahil edilen 300 hastanın ekokardiyografik incelemesi yapıldı. Hastaların % 6,7'sinde (n=20) tahmini sistolik pulmoner arter basıncı ≥ 35 mmHg saptandı. Yüzde 10,3 (n=31) hastada mitral kapakta fibrotik kalınlaşma, % 8,7 (n=26) hastada mitral kapakta fibrotik kalınlaşma + mitral kapakta yetmezlik, % 6,7 (n=20) hastada mitral kapakta yetmezlik, % 1 (n=3) hastada mitral kapakta darlık saptandı. Aort kapağının ekokardiyografik değerlendirilmesinde; % 12,3 (n=37) hastada aort kapağında fibrotik kalınlaşma, % 2,7 (n=8) hastada aort kapağında fibrotik kalınlaşma + yetmezlik, % 1,3 (n=4) hastada aort kapağında yetmezlik saptandı. % 5 (n=15) hastada ise triküspit kapakta yetmezlik saptandı (tablo 8).

Tablo 8. SLE hasta grubunun Ekokardiyografi özellikleri

Ekokardiyografi Özellikleri	n (%)
Pulmoner arter basıncı ≥ 35 mmHg	20 (6,7)
Mitral kapakta fibrotik kalınlaşma	31 (10,3)
Mitral kapakta fibrotik kalınlaşma + mitral kapakta yetmezlik	26 (8,7)
Mitral kapakta yetmezlik	20 (6,7)
Mitral kapakta darlık	3 (1)
Aort kapağında fibrotik kalınlaşma	37 (12,3)
Aort kapağında fibrotik kalınlaşma + yetmezlik	8 (2,7)
Aort kapağında yetmezlik	4 (1,3)
Triküspit kapakta yetmezlik	5)

III. Spirometrik ölçüm ve Karbonmonoksit Difüzyon Testi

Tüm SLE hastalarının spirometrik testleri incelendiğinde; ortalama FVC değeri % 96,1 (37 – 147), ortalama FEV1 değeri % 92,9 (39 – 145), ortalama FEV1 / FVC değeri 82,2 (60 – 105), ortalama DLCOc değeri % 80,9 (37 – 123), ortalama TAK değeri % 94,8 (50 – 127) olarak saptandı.

Akciğer grafisi ve spirometrik ölçüm / DLCO testleri sonucuna göre interstisyel akciğer hastalığı düşünülen ve takiben çekilen HRCT ile İAH tanısı doğrulanan 48 hastanın ortalama FVC değerinin % 86 (50 – 126), FEV1 değerinin % 83,4 (47 – 125), ortalama DLCOc değerinin % 63,6 (37 – 89) ve ortalama TAK değerinin % 82,9 (50 – 141) olduğu saptandı ve İAH tanısı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı derece daha düşük olduğu saptandı (tüm karşılaştırmalar için $p<0,001$) (tablo 9).

Tablo 9. SLE-İAH hasta grubunun spirometri-DLCO özellikleri

Test	SLE-İAH(-) (n=252)	SLE-İAH(+) (n=48)	P
FVC % ort±SS (min-maks)	98 ± 15,3 (37 – 147)	86 ± 17,1 (50 – 126)	<0,001
FEV1 % ort±SS (min-maks)	94,7 ± 15,3 (39 – 145)	83,4 ± 17 (47 – 125)	<0,001
FEV1 / FVC ort±SS (min-maks)	82,3 ± 6,1 (60 – 105)	81,7 ± 4,7 (72 – 94)	0,4
DLCOc % ort±SS (min-maks)	84,2 ± 12,2 (45 – 123)	63,6 ± 11,8 (37 – 89)	<0,001
TAK % ort±SS (min-maks)	97,1 ± 12,7 (50 – 127)	82,9 ± 14,1 (54 – 108)	<0,001

DLCO: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi, FEV1: 1. saniye zorlu ekspiratuvar volüm, FVC: Forse vital kapasite, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, maks: Maksimum, min: Minimum, ort: Ortalama, SS: Standart sapma, TAK: Total akciğer kapasitesi

Akciğer grafisinde diyafragma elevasyonu saptanan, büzüşen akciğer sendromu (BAS) ile uyumlu klinik bulguları olan ve BAS tanısı diyafragma USG, MR ve EMG ile doğrulanan 10 hastanın ortalama FVC değeri % 62,5 (37 – 79), FEV1 değeri % 59,6 (39 – 71) ve DLCOc değeri % 53,1 (44 – 65) saptandı ve BAS tanısı olmayan SLE hastaları ile karşılaştırıldığında SLE-BAS grubunda anlamlı derece düşük bulundu (tüm karşılaştırmalar için $p<0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10. BAS olan ve olmayan hastaların spirometri-DLCO özellikleri

Test	SLE-BAS(-) (n=290)	SLE-BAS(+) (n=10)	P
FVC % ort±SS (min-maks)	97,2 ± 15 (43 – 147)	62,5 ± 11,9 (37 – 79)	<0,001
FEV1 % ort±SS (min-maks)	94 ± 15 (47 – 145)	59,6 ± 10,3 (39 – 71)	<0,001
FEV1 / FVC ort±SS (min-maks)	82,2 ± 5,8 (60 – 105)	81,8 ± 7,5 (73 – 94)	0,7
DLCOc % ort±SS (min-maks)	81,8 ± 13,5 (37 – 123)	53,1 ± 8,3 (44 – 65)	<0,001
TAK % ort±SS (min-maks)	95,9 ± 12,9 (51 – 127)	64,9 ± 8,9 (50 – 78)	<0,001

BAS: Büzüşen akciğer sendromu, DLCO: Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi, FEV1: 1. saniye zorlu ekspiratuvar volüm, FVC: Forse vital kapasite, maks: Maksimum, min: Minimum, ort: Ortalama, SS: Standart sapma, TAK: Total akciğer kapasitesi

IV. İAH Olan Hasta Grubu

SLE-İAH tanısı, spirometrik ölçüm-DLCO test sonuçlarında restriktif patern ve / veya DLCO düşüklüğü olan hastalara çekilmiş PA AC grafide interstisyel görünüm saptanması ve ya PA AC’de şüpheli görünüm olması durumunda çekilen Toraks HRCT ile kanıtlandı.

İAH tanısı olan ve olmayan SLE hastaların demografik, klinik bulgular, laboratuvar özellikler ve SLICC-ACR hasar bulguları açısından karşılaştırmaları tablo 11’de gösterilmiştir. SLE-İAH + hastaların medyan yaşı, ortalama hastalık ve takip süreleri İAH olmayan hastalara göre anlamlı derecede ileri ve uzundu (sırasıyla p= 0,003, 001 ve 00.2).

Tablo 11. SLE-İAH + ve İAH - gruplarının demografik özellikleri

Özellikler	SLE-İAH(-) (n=252)	SLE-İAH(+) (n=48)	P
Cinsiyet, kadın n (%)	222 (88,1)	43 (89,6)	0,7
Yaş ort±SS (min-maks)	42 ± 12,2 (19 – 76)	48 ± 12,6 (25 - 71)	0,003
Tanı yaşı ort±SS (min-maks)	31 ± 12 (7 - 69)	34 ± 13 (15 - 65)	0,19
Hastalık süresi, yıl, ort±SS (min-maks)	11,9 ± 8 (1 – 39)	15,3 ± 9,3 (1 - 35)	0,01
Takip süresi, yıl, ort±SS (min-maks)	11 ± 7,7 (1 – 39)	14,1 ± 8,8 (1 - 34)	0,02

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, Maks: Maksimum, Min: Minimum, ort: Ortalama, SS: Standart sapma

SLE-İAH + ve İAH – hastaların klinik ve laboratuvar özellikler açısından karşılaştırması tablo 12’de görülmektedir. Karşılaştırmada SLE-İAH + hasta grubunda artrit ve serözit sıklığı anlamlı derecede fazla bulundu (sırasıyla % 89.6 vs 73, p=0.01; % 41.7 vs 24.6, p=0.001). Raynaud fenomeni sıklığı ve miyozit varlığı da SLE-İAH + grubunda anlamlı derecede fazla idi (sırasıyla % 52.1 vs 34.9, p=0.002; % 14.6 vs 3.2, p=0.004). SLE-İAH + olan grupta anti-Scl70 antikorlar pozitiflik oranı daha yüksekti (% 12.5 vs 1.2, p=0.001).

Tablo 12. Klinik ve laboratuvar özelliklerin SLE-İAH + ve SLE-İAH - gruplar arasında karşılaştırması

Klinik özellikler n (%)	SLE-İAH(-) (n=252)	SLE-İAH(+) (n=48)	P
Fotosensitivite	166 (65,9)	30 (62,5)	0,6
Alopesi	114 (45,2)	25 (52,1)	0,3
Malar raş	138 (54,8)	24 (50)	0,5
Diskoid raş	20 (7,9)	3 (6,3)	1
Oral ülser	29 (11,5)	3 (6,3)	0,2
Artrit	184 (73)	43 (89,6)	0,01
Serözit(total)	62 (24,6)	20 (41,7)	0,01
Perikardit	46 (18,3)	7 (14,6)	0,5
Plörit	37 (14,7)	17 (35,4)	0,001
Renal tutulum	111 (44)	17 (35,4)	0,2
Lökopeni	97 (38,5)	23 (47,9)	0,2
Lenfopeni	153 (60,7)	32 (66,7)	0,4
Trombositopeni	71 (28,2)	15 (31,3)	0,6
OİHA	63 (25)	15 (31,3)	0,3
Nörolojik tutulum	15 (6)	6 (12,5)	0,1
Anti-dsDNA	201 (79,8)	41 (85,4)	0,3
Anti-Sm	66 (26,2)	13 (27,1)	0,8
AKL IgG	42 (16,7)	8 (16,7)	1
AKL IgM	44 (17,5)	5 (10,4)	0,2
Lupus antikoagülanı	59 (23,4)	9 (18,8)	0,4
Raynaud fenomeni	88 (34,9)	25 (52,1)	0,02
APS	53 (21)	12 (25)	0,5
Livedo retikularis	46 (18,3)	7 (14,6)	0,5
Miyozit	8 (3,2)	7 (14,6)	0,004
Vaskülit	35 (13,9)	8 (16,7)	0,6
Anti-RNP	52 (20,6)	12 (25)	0,5
Anti-Ro	81 (32,1)	13 (27,1)	0,4
Scl-70	3 (1,2)	6 (12,5)	0,001
RF	14 (5,6)	6 (12,5)	0,08
Anti-CCP	6 (2,4)	2 (4,2)	0,6

AKL: Antikardiyolipin antikor, Anti-CCP: Anti siklik sitrülenmiş peptid, Anti-Sm: Anti-Smith, APS: Antifosfolipid sendromu, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, OİHA: Otoimmün hemolitik anemi, RF: Romatoid faktör

İAH olan ve olmayan hastaların kümülatif SLICC / ACR hasar parametrelerinin karşılaştırması tablo 13'te görülmektedir. SLE-İAH + hastaların ortalama hasar skoru $2,8 \pm 1,7$, İAH- hastaların ise $0,9 \pm 1,3$ idi ($p < 0,001$).

SLE-İAH + hastalarda nöropsikiyatrik hasar (% 31.3 vs 8.7, $p<0.001$) avasküler nekroz (% 22.9 vs 9.9, $p=0.02$) ve diyabet (% 16.7 vs 3.6, $p= 0.002$) anlamlı derecede fazla bulundu.

Renal ve kardiyovasküler hasar açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

SLE-İAH tanılı hastaların takip süresince 4 (% 8,3) hastada malignite geliştiği belirlendi; bu oran SLE-İAH olmayan gruba göre ($n=5$, % 2) anlamlı derecede fazla idi ($p=0,04$). Malignite türleri incelendiğinde; 1 hastada tiroid papiller kanseri, 1 hastada meme kanseri, 1 hastada vokal kordta ağır displazi, 1 hastada diffüz büyük b hücreli lenfoma saptandı.

Tablo 13. SLE-İAH olan ve olmayan hasta grubunun SLICC-ACR hasar indeksi ile ilişkisi

Hasar, n(%)	SLE-İAH(-) (n=252)	SLE-İAH(+) (n=48)	P
Oküler	19 (7,5)	5 (10,4)	0,5
Nöropsikiyatrik tutulum	22 (8,7)	15 (31,3)	<0,001
Algı bozukluğu	4 (1,6)	6 (12,5)	0,002
Nöbet	4 (1,6)	2 (4,2)	0,2
SVO	11 (4,4)	4 (8,3)	0,2
Nöropati(optik nörit hariç, kraniyal ve periferik nöropati)	5 (2)	6 (12,5)	0,003
Renal	16 (6,3)	1 (2,1)	0,3
Pulmoner hipertansiyon	15 (6)	5 (10,4)	0,3
Büzüşen akciğer sendromu	7 (2,8)	3 (6,3)	0,08
Pulmoner infarkt	1 (2,1)	0 (0)	0,1
Kardiyovasküler	56 (22,2)	13 (27,1)	0,45
Periferik vasküler	13 (5,2)	4 (8,3)	0,4
Gastrointestinal	0	0	
Avasküler nekroz	25 (9,9)	11 (22,9)	0,02
Deri	6 (2,4)	4 (8,3)	0,058
Prematür gonadal yetmezlik	6 (2,4)	1 (2,1)	1
Diabetes mellitus	9 (3,6)	8 (16,7)	0,002
Malignite	5 (2)	4 (8,3)	0,04

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay

İAH olan hasta grubundaki sigara içen oranı anlamlı derecede fazlaydı (% 35,4 vs 15,8, $p=0.002$).

Tedavi öyküleri açısından İAH olan ve olmayan hastaların karşılaştırması tablo 14'te gösterilmiştir. SLE-İAH + 'lerde toksisite nedeniyle hidroksiklorokin kesilme oranı olmayan gruba göre daha fazla idi (% 27.1 vs 15.1, p=0.04)

Azatioprin, siklofosfamid, rituksimab ve metotreksat kullanım sıklıkları açısından fark saptanmadı. Ancak İAH + grupta MMF kullanımı anlamlı derecede daha fazla idi (% 62.5 vs 42.8, p=0.01).

Tablo 14. SLE-İAH olan ve olmayan hasta grubunda ilaç kullanımı

Özellikler, n (%)	SLE-İAH(-) (n=252)	SLE-İAH(+) (n=48)	P
AZA	138 (54,8)	27 (56,3)	0,8
MMF	108 (42,9)	30 (62,5)	0,01
CYC	103 (40,9)	27 (56,3)	0,05
HCQ kesilmesi	38 (15,1)	13 (27,1)	0,04
Rituksimab	39 (15,5)	12 (25)	0,1
Metotreksat	11 (4,4)	2 (4,2)	1

AZA: Azatioprin, CYC: Siklofosfamid, HCQ: Hidroksiklorakin, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, MMF: Mikofenolat mofetil,

V. Büzüşen Akciğer Sendromu Tanılı SLE Hasta Grubu

Çalışmamıza alınan 300 SLE tanılı hastada 10 hastaya SLE-BAS tanısı konuldu. BAS tanısı koyarken, hastanın klinik şikayetinin olması (nefes darlığı, eforla artan nefes darlığı, yatınca artan nefes darlığı, plöretik göğüs ağrısı olması), spirometrik incelemede restriktif patern (FVC ve FEV1 azalmış, FEV1 / FVC oranı korunmuş), DLCO testinde azalmış DLCOc ve azalmış TAK olması ve akciğer görüntülemesinde (PA akciğer grafisi ve / veya toraks bilgisayarlı tomografisi) parankimal veya vasküler patoloji bulgusu olmaksızın diyafram yüksekliği olması kriter olarak alındı.

Tanı konulan 10 hastanın hepsine tanıyı kesinleştirmek ve spesifik tanı metodu saptamak amacıyla diyafram EMG, Ultrason ve MR çalışmaları yapıldı. Hastaların spirometri-DLCO test sonuçları ve diyafram EMG, Ultrason ve MR çalışma sonuçları Tablo 15'te gösterilmiştir.

BAS+ hastaların tek tek incelemeleri şu şekildedir:

BAS tanısı konan 1 ve 2 numaralı hastaların diyafram USG, MR ve EMG test sonuçları tutarlıydı ve sağ diyafram patolojisini gösterdi.

3 ve 4 numaralı hastanın diyafram MR'ında sağ diyafram patolojisi mevcuttu; diyafram USG'si ve EMG'sinde sağ diyafram patolojisi olmakla beraber ayırt edici patolojik değer saptanmamıştır.

5 numaralı hastanın diyafram MR ve EMG'si ayırt edici derecede sağ diyafram patolojisi saptandı, fakat diyafram USG'si ayırt edici derecede patolojik saptanmamıştır.

6 numaralı hastaya klostrofobi sebebiyle MR çekilemedi, diyafram USG'si ve EMG'sinde sağ diyafram patolojisi olmakla beraber ayırt edici patolojik değer saptanmamıştır.

7 numaralı hastanın diyafram MR ve EMG'si ayırt edici derecede sağ diyafram patolojisi saptandı, fakat diyafram USG'sindeki patolojinin hafif olduğu saptanmıştır.

8 numaralı hastanın diyafram MR'ında sağ diyafram patolojisi mevcut olup, diyafram USG'si ve EMG'sinde sağ diyafram patolojisi olmakla beraber ayırt edici patolojik değer saptanmamıştır.

9 ve 10 numaralı hastaların diyafram USG, MR ve EMG test sonuçları sol diyafram patolojisi yönünde tutarlıydı.

Tablo 15. BAS tanılı hastaların spirometri, DLCO, diyafram EMG, diyafram USG ve MR sonuçları

Hasta/Yaş/Cinsiyet	FEV1 (%)	FVC (%)	DLCO (%)	TLC (%)	USG derin inspiyum hareketi (L)	USG derin inspiyum hareketi (R)	USG diyafram kalınlığı (L)	USG diyafram kalınlığı (R)	MR yüksek taraf	MR yükseklik farkı	EMG istirahat AMP (R)	EMG istirahat LAT (R)	EMG istirahat AMP (L)	EMG istirahat LAT (L)
1/44/K	47	56	45	61	4,70	3,72	4,82	1,23	R	4,92	0,2	7	0,4	6,35
2/57/K	65	73	50	71	4,74	1,98	3,00	1,04	R	6,19	0,3	6,4	0,5	5,75
3/39/K	59	59	44	65	2,59	2,26	2,48	1,84	R	2,87	0,6	7,1	0,8	6,85
4/38/E	63	62	65	66	3,01	2,24	2,84	1,80	R	2,64	0,5	6	0,7	5,6
5/23/K	67	79	53	78	3,06	2,77	2,55	2,19	R	1,67	0,6	6,7	1,2	6,05
6/60/K	62	70	55	64	3,06	2,17	1,59	1,31			0,4	8	0,6	6
7/58/K	71	72	47	54	5,73	4,67	2,09	1,79	R	2,45	0,1	6,15	0,3	6
8/37/K	53	55	65	63	4,17	2,83	3,18	1,97	R	1,73	0,8	4,75	1,2	4,35
9/66/K	70	62	62	62	2,12	4,62	1,62	2,08	L	0,95	0,9	6	0,5	5,2
10/28/K	39	37	45	45	1,59	2,49	1,44	1,63	L	0,78	0,7	5,8	0,5	6,15

SLE-BAS + hastaların demografik özellikleri SLE-BAS - grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamış olup analiz tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. SLE-BAS hasta grubunun demografik özellikleri

Özellikler	BAS(-) (n=290)	BAS(+) (n=10)	P
Cinsiyet, kadın n (%)	256 (88,3)	9 (90)	1
Yaş ort±SS (min-maks)	43 ± 12,4 (19 – 76)	45 ± 14,5 (23 - 66)	0,7
Tanı yaşı ort±SS (min-maks)	32 ± 12,2 (7 – 69)	31 ± 13,1 (14 - 55)	0,9
Hastalık süresi yıl, ort±SS (min-maks)	12,4 ± 8,3 (1 – 39)	14 ± 6,4 (6 - 28)	0,3
Takip süresi yıl, ort±SS (min-maks)	11,5 ± 8 (1 – 39)	13,5 ± 5,9 (5 - 25)	0,2

BAS: Büzüşen akciğer sendromu, Maks: Maksimum, min: Minimum, ort: Ortalama, SS:Standart sapma

SLE-BAS+ ve BAS- hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini yansıtan karşılaştırma tablo 17’de görülmektedir.

SLE-BAS + hastaların % 70’inde (n=7), SLE-BAS - grubun % 25,9’unda (n=75) serözit saptandı (p=0,005). Serözit alt grup incelemesinde SLE-BAS + hastalardaki plörit ve perikardit oranları SLE-BAS- gruba göre anlamlı derecede fazlaydı (sırasıyla % 60 vs 16.6, p=0.003; %50 vs 16.6, p=0.01).

Laboratuvar parametrelerden lökopeni, immünolojik parametrelerdense anti-Ro ve anti-La antikorları SLE-BAS+ grupta anlamlı derecede fazlaydı (sırasıyla %80 vs 38.6, p=0.01; %80 vs 29.7, p=0.02; %30 vs 7.9, p=0.04)

Tablo 17. SLE-BAS+ ve BAS- hasta grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri

Özellikler n (%)	BAS(-) (n=290)	BAS(+) (n=10)	P
Fotosensitivite	190 (65,5)	6 (60)	0,7
Alopesi	135 (46,6)	4 (40)	0,7
Malar raş	157 (54,1)	5 (50)	1
Diskoid raş	23 (7,9)	0 (0)	1
Oral ülser	32 (11)	0 (0)	0,6
Artrit	217 (74,8)	10 (100)	0,1
Serözit(total)	75 (25,9)	7 (70)	0,005
Perikardit	48 (16,6)	5 (50)	0,01
Plörit	48 (16,6)	6 (60)	0,003
Renal tutulum	123 (42,4)	5 (50)	0,7
Lökopeni	112 (38,6)	8 (80)	0,01
Lenfopeni	177 (61)	8 (80)	0,3
Trombositopeni	85 (29,3)	1 (10)	0,2
OİHA	76 (26,2)	2 (20)	1
Nörolojik tutulum	21 (7,2)	0 (0)	1
Anti-dsDNA	233 (80,3)	9 (90)	0,6
Anti-Sm	75 (25,9)	4 (40)	0,2
AKL IgG	48 (16,6)	2 (20)	0,6
AKL IgM	48 (16,6)	1 (10)	1
Lupus antikoagülanı	65 (22,4)	3 (30)	0,7
Raynaud fenomeni	109 (37,6)	4 (40)	1
APS	62 (21,4)	3 (30)	0,4
Livedo retikularis	51 (17,6)	2 (20)	0,6
Miyozit	15 (5,2)	0 (0)	1
Vaskülit	40 (13,8)	3 (30)	0,1
Anti-RNP	61 (21)	3 (30)	0,4
Anti-Ro	86 (29,7)	8 (80)	0,02
Anti-La	23 (7,9)	3 (30)	0,04
Anti-Scl-70	9 (3,1)	0 (0)	1
RF	19 (6,6)	1 (10)	0,4

AKL: Antikardiyolipin antikor, Anti-Sm: Anti-Smith, APS: Antifosfolipid sendromu, BAS: Büzüşen akciğer sendromu, OİHA: Otoimmün hemolitik anemi, RF: Romatoid faktör

SLE-BAS+ hastaların hasar skoru $3,1 \pm 1,1$, SLS- hastaların ise $1,1 \pm 1,5$ idi ($p<0,001$). Hasar parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırması tablo 18’de görülmektedir. BAS’li hasta grubunda avasküler nekroz BAS olmayan gruba göre anlamlı derecede fazlaydı (%30 vs 6.9, $p=0.03$). Diğer hasar alanlarında saptanan sıklık iki grup arasında benzerdi.

Tablo 18. SLE-BAS + ve SLE-BAS- hastalarda SLICC-ACR hasar parametrelerinin karşılaştırması.

Özellikler, n(%)	BAS(-) (n=290)	BAS(+) (n=10)	P
Oküler	23 (7,9)	1 (10)	0,5
Nöropsikiyatrik tutulum	37 (12,8)	0 (0)	0,6
Renal	17 (5,9)	0 (0)	1
Pulmoner hipertansiyon	18 (6)	0 (0)	1
Pulmoner Fibroz	45 (15,5)	3 (30)	0,08
Pulmoner infarkt	1 (0,3)	0 (0)	1
Kardiyovasküler	66 (22,8)	4 (40)	0,2
Periferik vasküler	17 (5,9)	0 (0)	1
Gastrointestinal	0 (0)	0 (0)	
İskelet-kas	32 (11)	4 (40)	0,02
Eroziv artrit	2 (0,7)	1 (10)	0,09
Kas atrofisi ve güçsüzlük	9 (3,1)	2 (20)	0,04
Avasküler nekroz	20 (6,9)	3 (30)	0,03
Deri	10 (3,4)	0 (0)	1
Prematür gonadal yetmezlik	7 (2,4)	0 (0)	1
Diabetes mellitus	15 (5,2)	2 (20)	0,1
Malignite	8 (2,8)	1 (10)	0,2

BAS: Büzüşen akciğer sendromu

Sigara kullanımı açısından BAS olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (% 40 vs 18.3, $p=0.1$).

Hastaların aldıkları tedaviler incelendiğinde, SLE-BAS olan ve olmayan gruplar arasında hidroksiklorokin ve azatiyoprin kullanımı açısından fark saptanmadı.

Mikofenolat mofetil (MMF), siklofosfamid, rituksimab tedavileri ise BAS+ hasta grubunda anlamlı derecede fazla kullanılmıştı (tablo 19).

Tablo 19. Kümülatif ilaç kullanımının BAS olan ve olmayan hastalarda karşılaştırması

Özellikler, n(%)	BAS(-) (n=290)	BAS(+) (n=10)	P
AZA	159 (54,8)	6 (60)	1
MMF	130 (44,8)	8 (80)	0,04
CYC	121 (41,7)	9 (90)	0,003
HCQ kesilmesi	50 (17,2)	1 (10)	1
Rituksimab	46 (15,9)	5 (50)	0,01

AZA: Azatioprin, BAS: Büzüşen akciğer sendromu, CYC: Siklofosfamid, HCQ: Hidroksiklorakin, MMF: Mikofenolat mofetil,

BÖLÜM VI

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

SLE multisistemik tutulum yapan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır [1]. SLE’de pulmoner tutulum oranı farklı serilerde değişkenlik göstermekle birlikte % 50’lere kadar bildirilmiştir [15]. Pulmoner tutulum; hastalık prezentasyonu sırasında plörit, diffüz alveolar hemoraji, pulmoner emboli gibi gürültülü klinik semptom veren tutulumların yanı sıra, sessiz, nonspesifik veya ilerleyen dönemde semptom veren tutulumlar olan interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve büzüşen akciğer sendromu gibi tutulumlar şeklinde de ortaya çıkabilmektedir [15].

Bu sessiz ve ilerleyen dönemde ortaya çıkan pulmoner tutulumların, gözden kaçtığı, ancak bariz semptom verdiğinde klinisyen tarafından tetkik edildiği ve tanıya ulaşıldığı bilinmektedir [15]. Bizim çalışmamızda da özellikle interstisyel akciğer hastalığı ve büzüşen akciğer sendromunun sıklığının bilinenden daha fazla olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda 2019 Ocak - 2020 Ocak arasında SLE polikliniğinde muayene olan 300 SLE hastası spirometri-DLCO testi, PA AC grafisi ve ekokardiyografi sonuçları ile değerlendirildi. İAH düşünülen hastalarda toraks HRCT; BAS düşünülen hastalarda diyafram USG, diyafram EMG ve diyafram MR incelemeleri yapıldı ve sonuçlar romatoloji, göğüs hastalıkları, nöroloji ve radyoloji uzmanlarının katıldığı toplantılarda değerlendirildi. İAH tanısı 48 (% 16) hastaya ve BAS tanısı 10 (% 3) hastaya konuldu. Çalışma öncesinde hastaların % 4’ünde İAH’nin bilindiği ve sadece 1 hastada BAS tanısının konulmuş olduğu saptandı.

İAH’lı hastaların hastalık sürelerinin uzun, İAH saptandığındaki ortalama tanı yaşının daha ileri olduğu belirlendi. İAH’ın klinik ve laboratuvar parametrelerden artrit, serozit- özellikle de plörit-, raynaud, miyozit ve anti-Scl 70 pozitifliği ile; hasar parametrelerinden nöropsikiyatrik hasar, avasküler nekroz, diyabet ve malignite ile ilişkili olduğu belirlendi. Bu hastalarda MMF kullanımının anlamlı derecede fazla olduğu, diğer taraftan toksisite nedeniyle HCQ kesilme oranının da anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. İAH’lı hastaların sigara içme oranı yüksek bulundu. BAS’lı hastalarda demografik veriler açıdan önemli bir farklılık saptanmazken, bu hastalarda serozit, lökopeni, anti-Ro ve La pozitifliği; hasar parametrelerinden de avasküler nekroz sıklığının daha yüksek olduğu belirlendi. BAS hastalarında MMF, CyC ve rituksimab kullanım oranı da anlamlı derecede fazlaydı. İlginç

olarak hidrksiklorokin kesilme oranı İAH olanlarda anlamlı derecede daha fazlaydı. Hem İAH hem de BAS'lı hastaların ortalama hasar skorları ilgili tutulumları olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti.

SLE hastalarında pulmoner tutulumla ilgili yapılmış ve literatüre geçmiş çalışmaların en önemlileri Tablo 20'de özetlenmiştir.

Tablo 20. SLE pulmoner tutulum literatür incelemesi

Yazar, yıl	Dergi	Hasta sayısı	Değerlendirme yöntemleri	Amaç veya Bulgu
Narvaez ve ark, 2018	Arthritis Research and Therapy	Retrospektif 3215 hasta	Dosya tarama	Plöropulmoner tutulumu bakılmış
Omer ve ark, 2015	Respirology	Retrospektif 184 hasta	HRCT	Pulmoner tutulumu bakılmış
Allen ve ark, 2012	Lupus	110 hasta	Spirometri, PA AC, 6 DKYT ve HRCT	BAS sıklığını ve ilişkili durumları belirlemek
Borrell ve ark, 2016	Medicine	Retrospektif 9 hasta 80 hasta literatür tarama	Spirometri, HRCT, Diyafram EMG, Diyafram USG	BAS tanılı hastada klinik özellikleri, araştırma bulgularını, yönetim yaklaşımlarını analiz etmek
Duron ve ark, 2016	Autoimmunity Reviews	Retrospektif 15 hasta 155 hasta literatür tarama	Spirometri, PA AC, HRCT Diyafram EMG Diyafram USG	BAS tanılı hastada klinik özellikleri, araştırma bulgularını, yönetim yaklaşımlarını analiz etmek
Haye Salinas ve ark, 2017	Lupus	Retrospektif 1480 hasta	Dosya tarama	SLE pulmoner tutulumun özelliklerini ortaya koymak
Nakano ve ark, 2002	Respirology	Retrospektif 110 hasta	Spirometri, PA AC ve HRCT	SLE hastalarında spirometri ve DLCO özelliklerini, klinik özellikler ve immünolojik bulgularla olan ilişkisini incelemek
Enomoto ve ark, 2019	Scientific Reports	Retrospektif 55 hasta	HRCT	SLE-İAH'ta HRCT özelliklerini ortaya koymak

BAS: Büzüşen akciğer sendromu, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi, EMG: Elektromiyografi, İAH:

İnterstisyel akciğer hastalığı, HRCT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi, USG: Ultrasonografi, SLE:

Sistemik lupus eritematozus

Narvaez ve ark. 2018'de yayınladıkları İspanya çok merkezli RELESSER kohortunda [74], plöropulmoner tutulumun bizim çalışmamıza benzer şekilde uzun hastalık süresi, ileri hasta yaşı, Raynaud fenomeni varlığı, nöropsikiyatrik tutulum ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak pulmoner tutulumla antifosfolipid antikorlar, ciddi nefrit, iskemik olmayan kalp hastalığı, vaskülit, hematolojik tutulum, Anti-RNP varlığı ile de anlamlı ilişki saptamışlardır. Yüksek SLEDAI puanıyla plöropulmoner tutulumun pozitif korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir.

Çalışmamızda miyozit ve / veya anti-Scl-70 antikor pozitifliği saptanan İAH'lı hastaların tümü SLICC ve ACR SLE klasifikasyon kriterlerini dolduran hastalardır. Ancak miyozit ve / veya sistemik skleroz ile overlap gösterebilecek bu hasta grubunda semptom olmasa da akciğer tutulumu açısından tetkik eşiğinin düşük tutulması gereği anlaşılmaktadır. Bu hastaların hiçbiri çalışma öncesinde İAH'ı bilinen hastalar değildir.

Omer ve ark. 2015'te yayınladıkları çalışmada [75] 184 hastanın HRCT'sini retrospektif incelenmiş ve bizim çalışmamızla benzer şekilde plöroperikardiyal efüzyon ve özellikle plevral efüzyon ile İAH arasında anlamlı birliktelik saptamışlardır.

Haye Salinas ve ark. 2017'de yayınladıkları GLADEL kohortunda [76] retrospektif 1480 SLE hastasının 421'inde (% 28.4) en az bir plöropulmoner tutulum görülmüş ve plöropulmoner tutulumun uzun hastalık süresiyle ilişkili olduğunu saptamışlardır. İskemik olmayan kalp hastalığı, oküler ve böbrek belirtileri, anti-La pozitifliği, plöropulmoner belirtiler ile anlamlı birliktelik sergilerken kutanöz belirtilerin negatif ilişki gösterdiği belirlenmiştir.

Nakano ve ark. 2002'de yayınladıkları çalışmada [77] retrospektif 110 hastanın spirometri, PA AC ve HRCT sonuçları incelenmiş, 52 hastada (% 47) DLCO azalmış ve 9 hastada (% 8) spirometride restriktif patern saptanmıştır. Pulmoner fibrozis prevalansı % 13 olarak saptanmış ve bizim çalışmamızla benzer şekilde Raynaud fenomeni varlığı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.

Raynaud fenomeninin İAH'daki artmış anlamlı sıklığı İAH varlığı açısından bir uyarıcı olabilir. Bu hastalarda sistemik skleroz ile overlap olasılığı da dikkate alınmalıdır. Basit solunum fonksiyon testlerinin yanı sıra bu testlerin yanlış negatif olma ihtimalleri de göz önünde bulundurulmalı, İAH açısından prediktif olabilecek kapilleroskopinin ve şüpheli durumlarda toraks HRCT'nin erken tanı açısından yardımcı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Enomoto ve ark. 2019'da yayınladıkları çalışmada [78] retrospektif SLE-İAH tanılı 55 hasta incelenmiş ve sigara içimi anlamlı saptanmıştır. SLE-İAH ile ilişkili saptanan diğer parametreler trombositopeni ve yüksek anti-ds DNA titresidir [78].

Çalışmamızda İAH olan hastaların tümünde hastalık hasarı mevcuttur. Bunun en önemli nedeni akciğer fibrozunun SLE hastalık tutulumu değil, hasar parametreleri içinde yer almasındandır. Bu hastalardaki ortalama hasar skoru da anlamlı derecede fazla çıkmıştır. Akciğer dışındaki hasar parametreleri tek tek incelendiğinde steroid ilişkili olabilecek diyabet ve avasküler nekroz gibi bulguların daha sık olduğu görülmektedir. Bu da çalışmamızın bir kısıtlılığı olan İAH tanısı anındaki hastalık aktivite bilgisinin eksikliğini, yüksek steroid ihtiyacı olan yüksek hastalık aktiviteli bir hasta olma ihtimalini desteklediği için, kısmen de olsa karşılayabilecek bir bulgu olabilir. Malignite sıklığının artmış olması immünsupresif kullanımını akla getirmekle beraber genel toplum sıklığı ile karşılaştırılmadığı için sağlıklı bir çıkarım yapmak olası değildir.

İmmünsupresif kullanımı açısından yapılan analizlerde İAH tanılı hasta grubunda MMF kullanımının anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır. İAH hastalarımızın önemli bir kısmında çalışmamız sırasında belirlendiğinden MMF kullanımı başlangıcında İAH varlığını bilmek mümkün değildir. Bu nedenle ilaç ile İAH arasında nedensellik bağı kurmak olası değildir. Mikofenolat mofetil kullanımı gerektiren multisistemik tutulum içinde İAH tutulumunun olması ve başlanan ilaç kullanımının akciğerde interstisyel tutulumu hafifletip İAH semptom ve bulgularının ortaya çıkmasını engellemiş / geciktirmiş olması bir olasılıktır. İAH saptanan olgularda çeşitli toksisite / yan etkiler nedeniyle hidroklorokin kesilmesinin anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır. Hidroklorokin SLE tedavisinde ilk ruhsat alan, hastalık aktivitesini kontrol altına alan önemli bir immünmodülatuar ilaçtır. İlacın hasarı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Sonucumuz hidroklorokin kullanımının İAH gelişimini engelleyebileceğini şeklinde de yorumlanabilir. İlacın kesilmesi konusunda eşik yüksek tutulmalı, toksisite kesin olmadıkça devamı teşvik edilmelidir [79, 80].

Allen ve arkadaşlarının 2012'de yayınladıkları çalışmada [81] 110 hastaya spirometri, PA AC grafi, 6 dakika yürüme testi ve toraks HRCT tetkikleri yapılmış, 110 hastanın 11'inde (% 10) BAS tanısı konulmuştur. Bu çalışmada BAS tanısı açıklanamayan dispne, azalmış akciğer hacimleri ve interstisyel, alveoler veya vasküler akciğer hastalığının yokluğunda diyafram yükselmesi olan veya olmayan restriktif akciğer fizyolojisi kabul edilmiştir. Bizim çalışmamızda bu kriterlere ek olarak tanıyı kesinleştirmek amacıyla diyafram EMG, USG ve

MR tetkikleri kullanılmış ve tanı bu yöntemler ile kesinleştirilmiştir. Yine aynı çalışmada plörit, anti-ds DNA ve anti-RNP antikor pozitifliği BAS ile anlamlı ilişkili saptanmıştır.

BAS'lı hasta grubunun mikofenolat mofetil, siklofosfamid ve rituksimab kullanımının anlamlı derecede fazla olduğu saptanmış, bu da BAS'ın hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda kliniğin bir parçası olabileceği, özellikle tetkik edilmediği için BAS'ın tanınmadığı olasılığını akla getirmiştir.

Borrell ve ark. 2016'da yayınladıkları çalışmada [82] retrospektif İspanya merkezli 3 merkezde 1980-2015 arasında BAS tanılı 9 (35 yılda 9/829 hasta %1,1) hastada klinik özellikleri, araştırma bulgularını, yönetim yaklaşımlarını ve sonuçlarını analiz etmiş ve daha önce literatürde bildirilen 80 vakayı da incelemişlerdir. Literatürdeki en geniş BAS tanılı hasta grubunu içeren bu çalışmada artrit, plörit, antids-DNA ve anti-Ro pozitifliğinin BAS ile ilişki sergilediği belirlenmiştir.

Çalışmalardaki hastaların çoğunda, tanı koymak için hem akciğer grafisi hem de toraks HRCT kullanılmış olup [81 – 86], en sık görülen akciğer grafisi bulgusu olan tek veya çift taraflı diyaframda yükselmesi bizim çalışmamızda da benzer şekildedir.

Diyafram hareketinin M-mod ultrasonografisi 13/80 hastada yapılmış ve % 46'sında (6/13) azalmış hareket tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda tanı konan 10 hastaya da yapılmış ve 5 hastada (% 50 hasta) diyafram USG anlamlı derecede azalmış diyafram hareketi ve / veya azalmış diyafram kalınlığı saptamıştır [82, 87, 88, 89].

Dinamik kontrastlı akciğer manyetik rezonans görüntüleme (MRG) literatürde sadece 1 vakada kullanılmıştır [82, 90]. Bizim çalışmamızda 10 hastanın tümüne MRG yapılmış olup, tüm hastalarda anlamlı fark saptanmış ve böylece tanısal duyarlılığı en yüksek yöntem olabileceği ortaya çıkmıştır.

Frenik sinir iletim çalışmaları 17 hastada yapılmış, 13 hastada (% 76) normal sonuç göstermiş, 4 hastada azalmış yanıt saptanmıştır [82, 91, 92, 93, 94]. Bizim çalışmamızda tanı konan 10 hastaya diyafram EMG'si yapılmış olup, 6 hastada (% 60 hasta) patolojik seviyede azalmış yanıt saptanmıştır.

Çalışmamızda BAS tanısı konan 10 hastaya diyafram USG, MR ve EMG incelemeleri yapılmış, en duyarlı test yöntemi olarak diyafram MR saptanmıştır. Ancak maliyet ve teknik imkanların olmadığı durumda diyafram USG ve EMG'nin birbirine yakın duyarlılıkta olduğu ve tecrübeli klinisyenlerce yapıldığında vakaların yakalanmasında etkinliklerinin yüksek

olduğu belirlenmiştir. Kuvvetli klinik şüphe varlığında bir tetkikin patolojik değerinin normal çıkabilmesi olasılığı nedeniyle iki tetkikin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu ve ideal olanının iki tetkikin bir arada yapılması olduğu sonucuna varılmıştır.

Borrell ve ark. 2016'da yayınladıkları çalışmada [82] BAS'lı hastalarda DLCO, TAK değerleri azalmış bulunmuştur. Bizim hastalarımızda da FEV1, FVC, DLCO ve TAK %'si saptanmış olup, BAS tanısı olmayan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bu sonuçlar BAS tanısı düşünülen tüm hastalarda azalmış spirometri-DLCO test sonuçlarının tanı kriteri olarak kullanılmasını da kanıtlar niteliktedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı İAH ilk ortaya çıkışının saptanabileceği bir insepsiyon kohortu olmayışıdır. Hastaların önemli bir kısmı tetkik sırasında SLEDAI<4 olduğundan hastalık aktivitesi ile ilişki kurmak zor olmakla beraber ilgili akciğer tutulumunun ortaya çıkışı sırasındaki hastalık aktivitesini bilmediğimizden kesin bir yargı oluşturmak da mümkün değildir. İdeal yaklaşımın İAH ve BAS gibi gürültülü seyretmeyen tutulumların atlanabilecekleri bilgisiyle aktif hastalık durumunda özellikle aranmalarını, hastalık sakinken de hastaların rutin kontrolleri sırasında basit spirometri - DLCO testleri ve PA AC grafisi ile ileri tetkik gerekliliği konusunda karar verilmesi uygun gözükmektedir.

Spirometri - DLCO ve PA AC grafisi SLE pulmoner tutulum tanısını yönlendirme konusunda basit, ucuz ve değerli tetkikler olup özellikle tanısal zorluk nedeniyle BAS şüphesi durumunda çekilecek diyafragma MR, USG ve EMG tecrübeli hekim tarafından yapıldığında birbirini destekleyen güvenilir tetkikler olarak görünmektedir. Hidroksiklorokin tüm SLE'li hastaların tedavisinde basit, kolay ulaşılabilen immünmodülatuar bir tedavi olup hasar ve mortaliteyi azalttığı bilgilerine ek olarak İAH gelişimini engelleme konusunda olumlu katkı sağlayabileceği anlaşılmaktadır.

SLE'de bu tip sessiz seyir gösterebilen pulmoner tutulum paternlerinin gerçek insidans ve prevalansları ideal olarak oluşturulacak insepsiyon kohortlarında periyodik taramaların yapılması ile mümkün olacaktır.

BÖLÜM VII

KAYNAKLAR

1. Ugarte-Gil MF, Alarcon GS. History of systemic lupus erythematosus. In: Gordon C, Isenberg D, eds. Systemic Lupus Erythematosus. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016:1-6.
2. Grigor R, Edmonds J, Lewkonja R, Bresnihan B, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. A prospective analysis. *Ann Rheum Dis* 1978;37(2):121–8.
3. Murin S, Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 1998;19(4):641–65.
4. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. USA: McGraw-Hill Education; 2015:2124-34.
5. Chakravarty EF, Prevalence of Adult Systemic Lupus Erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: Estimates Using Hospitalization Data. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun; 56(6): 2092-2094
6. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of lupus erythematosus: correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Dis*. 2014;2014:321359.
7. Hahn BH, Wallace DJ (Eds). *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes* 8th Ed.: Elsevier Saunders, Philadelphia; 2013
8. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum* 2006;54:3648–54
9. Somers EC, Richardson BC. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. *Lupus* 2014;23:568–76.
10. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res* 2014
11. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1601–6.

12. Ahmadpoor P, Dalili N, Rostami M. An update on pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Iranian journal of kidney diseases* 2014;8:171–84.
13. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
14. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
15. Tsokos G. Systemic Lupus Erythematosus Basic, Applied and Clinical Aspects
16. Rhodes B, Gordon C. Clinical features of systemic lupus erythematosus. In: Gordon C, Isenberg D, eds. *Systemic Lupus Erythematosus*. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016:45-62.
17. Doria A. et al. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2005;14(9): p.683-6.
18. Paul F. Dellaripa, Aryeh Fischer, Kevin R. Flaherty. Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease.
19. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA* 1964;190:104–11.
20. Allen D, et al. Evaluating systemic lupus erythematosus patients for lung involvement. *Lupus.* 2012; 21(12):1316–25.
21. Badesch DB, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004;126(1 Suppl):35S–62.
22. Lian F, et al. Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1727–31.
23. Kamel SR, et al. Asymptomatic pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2011;4:77–86
24. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, Perret C, Lecompte T, Thibaut G. Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus—a meta-analysis. *Lupus* 1997;6(5):467–73.

25. Molyneaux PL, Maher TM. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):376–381.
26. Oh CK, Murray LA, Molfino NA. Smoking and idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Med*. 2012;2012:808260.
27. Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):293–298.
28. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013;143(3):814–824.
29. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1503–1512.
30. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med*. 1989;10(4):677–722.
31. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus*. 2009;18(12):1053–1060.
32. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med*. 1981;71(5):791–798.
33. Cheema GS, Quismorio FP Jr. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6(5):424–429.
34. Selman M, King TE, Pardo A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*. 2001;134(2):136–151.
35. Crystal RG, Fulmer JD, Roberts WC, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic, and biochemical aspects. *Ann Intern Med*. 1976;85(6):769–788.
36. Kravis TC, Ahmed A, Brown TE, Fulmer JD, Crystal RG. Pathogenic mechanisms in pulmonary fibrosis: collagen-induced migration inhibition factor production and cytotoxicity mediated by lymphocytes. *J Clin Invest*. 1976;58(5):1223–1232.
37. Wynn TA, Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30(3):245–257.

38. Hashimoto N, Jin H, Liu T, et al. Bone marrow-derived progenitor cells in pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 2004;113(2):243–252.
39. Liu RM. Oxidative stress, plasminogen activator inhibitor 1, and lung fibrosis. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(2):303–319.
40. Hagimoto N, Kuwano K, Inoshima I, et al. TGF-beta 1 as an enhancer of Fas-mediated apoptosis of lung epithelial cells. *J Immunol*. 2002;168(12):6470–6478.
41. Kasai H, Allen JT, Mason RM, et al. TGF-beta1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT). *Respir Res*. 2005;6:56.
42. Cutroneo KR, White SL, Phan SH, Ehrlich HP. Therapies for bleomycin induced lung fibrosis through regulation of TGF-beta1 induced collagen gene expression. *J Cell Physiol*. 2007;211(3):585–589.
43. Zhu Z, Homer RJ, Wang Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest*. 1999;103(6):779–788.
44. Park SW, Ahn MH, Jang HK, et al. Interleukin-13 and its receptors in idiopathic interstitial pneumonia: clinical implications for lung function. *J Korean Med Sci*. 2009;24(4):614–620.
45. Martin JC, Baeten DL, Josien R. Emerging role of IL-17 and Th17 cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2014;154(1):1–12.
46. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol*. 2007;8(4):345–350.
47. Hammad A, Osman E, Mosaad Y, Wahba M. Serum interleukin-17 in Egyptian children with systemic lupus erythematosus: is it related to pulmonary affection? *Lupus*. 2017;26(4):388–395.
48. Ronnblom L. The importance of the type I interferon system in autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4 suppl 98):21–24.
49. Bronson PG, Chaivorapol C, Ortmann W. The genetics of type I interferon in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol*. 2012;24(5):530–537.
50. Byrne JC, Ni Gabhann J, Lazzari E, et al. Genetics of SLE: functional relevance for monocytes/macrophages in disease. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:582352.

51. Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1417–1424.
52. Knight JS, Kaplan MJ. Lupus neutrophils: ‘NET’ gain in understanding lupus pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(5):441–450.
53. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011;3(73):73ra20.
54. Zhang S, Shu X, Tian X, et al. Enhanced formation and impaired degradation of neutrophil extracellular traps in dermatomyositis and polymyositis: a potential contributor to interstitial lung disease complications. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):134–141.
55. Chrysanthopoulou A, Mitroulis I, Apostolidou E, et al. Neutrophil extracellular traps promote differentiation and function of fibroblasts. *J Pathol*. 2014;233(3):294–307.
56. Gregory AD, Kliment CR, Metz HE, et al. Neutrophil elastase promotes myofibroblast differentiation in lung fibrosis. *J Leukoc Biol*. 2015;98(2):143–152.
57. Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. *Nat Genet*. 2015;47(6):654–660.
58. Bettigole SE, Glimcher LH. Endoplasmic reticulum stress in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:107–138.
59. Liu YP, Zeng L, Tian A, et al. Endoplasmic reticulum stress regulates the innate immunity critical transcription factor IRF3. *J Immunol*. 2012;189(9):4630–4639.
60. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5):685-708.
61. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
62. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American

College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(5):809-13.

63. Aringer M, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1400-1412.
64. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA.* 1997;277(11):925-6.
65. Urvoas E, Pariente D, Fausser C, et al(1994) Diaphragmatic paralysis in children:diagnosis with TM-mode US.*Pediatr Radiol* 24:564–568.
66. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
67. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, TsangW, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–271.
68. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–38.
69. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–22.
70. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the singlebreath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005;26:720–35.
71. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2017;49.

72. Johnson D. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Resp Med* 2000; 94: 28–37.
73. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26: 948–68.
74. Narvaez J, et al. Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort. *Arthritis Research and Therapy*. 2018;19;20(1):280.
75. Alamoudi OS, et al. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity. *Respirology*. 2015;20(3):474-80.
76. Haye Salinas MJ, et al. Pleuropulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus from a Latin American inception cohort (GLADEL). *Lupus*. 2017;26(13):1368-1377
77. Nakano M, et al. Pulmonary diffusion capacity in patients with systemic lupus erythematosus. *Respirology*. 2002;7(1):45-9.
78. Enomoto N, et al. Analysis of systemic lupus erythematosus-related interstitial pneumonia: a retrospective multicentre study. *Scientific Reports*. 2019;14;9(1):7355
79. Miyagawa I, et al. The additive effects of hydroxychloroquine to maintenance therapy with standard of care in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2020.
80. Hsu CY, et al. Adherence to hydroxychloroquine improves long-term survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Oct 1;57(10):1743-1751.
81. Allen D, et al. Evaluating systemic lupus erythematosus patients for lung involvement. *Lupus*. 2012;21(12):1316-25.
82. Borrell H, et al. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: A case series and review of the literature. *Medicine*. 2016;95(33):e4626
83. Gibson CJ, Edmonds JP, Hughes GR. Diaphragm function and lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1977;63:926–32.

84. Gheita TA, Azkalany GS, El-Fishawy HS, et al. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus patients; clinical characteristics, disease activity and damage. *Int J Rheum Dis* 2011;14:361–8.
85. Elkayam O, Segal R, Caspi D, et al. Restrictive lung disease due to diaphragmatic dysfunction in systemic lupus erythematosus. Two case reports. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:267–9.
86. Rubin LA, Urowitz MB. Shrinking lung syndrome in SLE: a clinical pathologic study. *J Rheumatol* 1983;10:973–6.
87. Toya SP, Tzelepis GE. Association of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus with pleurisy: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:30–7.
88. De Santis M, Martins V, Moita J. Shrinking lung syndrome: case report and literature review. *Rev Port Pneumol* 2010;16:687–91.
89. Calderaro DC, Ferreira GA. Presentation and prognosis of shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: report of four cases. *Rheumatol Int* 2012;32:1391–6.
90. Nemec M, Pradella M, Jahn K, et al. Magnetic resonance imaging–confirmed pleuritis in systemic lupus erythematosus-associated shrinking lung syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1880.
91. Wilcox PG, Stein HB, Clarke SD, et al. Phrenic nerve function in patients with diaphragmatic weakness and systemic lupus erythematosus. *Chest* 1988;93:352–8.
92. Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D, et al. Pleuro-pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: clinical features of its subgroups: prognostic and therapeutic implications. *Chest* 1985;88:129–35.
93. Henderson LA, Loring SH, Gill RR, et al. Shrinking lung syndrome as a manifestation of pleuritis: a new model based on pulmonary physiological studies. *J Rheumatol* 2013;40:273–81.
94. Carmier D, Diot E, Diot P. Shrinking lung syndrome: recognition, pathophysiology and therapeutic strategy. *Expert Rev Respir Med* 2011;5:33–9.

EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Sistemik Lupus Eritematozus birden fazla sistemi etkileyen sebebi kesin olarak ortaya konmamış bir romatolojik hastalıktır. Deri, eklem, akciğer, sindirim sistemi ve kalp gibi diğer organlar da sıklıkla etkilenir. Solunum sistemi tutulumu da hastalığın kötüleşmesi ve yaşamsal riskler ortaya çıkarması açısından son derece önemlidir. Solunum sistemi tutulumu, diğer organ tutulumlarına göre net olarak bilinmemektedir ve bu da tanıda gecikmeye neden olmakta, erken tedavi imkanını kısıtlamaktadır. Solunum sistemi tutulumunun oranının ve tutulum şekillerinin bilinmesi, erken tanıya olanak sağlaması ve yeni tedavi prensipleri geliştirmek için klinik çalışmaların tasarlanması açısından önemlidir. Biz bu çalışmada lupuslu hastalarda solunum sistemi tutulumunun ve tutulum şekillerinin ortaya konmasını planlamaktayız. Tasarladığımız bu çalışmaya katılmanızı önermekteyiz. Yapılması planlanan testler sizin rutin takibiniz boyunca yapılması gerekli olan testlerdir.

Bu çalışma sırasında, fizik muayeneniz yapılacak, ardından rutin yapılması gereken spirometri-DLCO (solunum fonksiyon testi) testiniz yapılmadı ise, yapılması için istek yapılacaktır. Bu çalışma için yapılan spirometri-DLCO testinin sonuçları hemen alınacaktır. Böylece bu çalışma hastalığınızın takibinde gecikmeye neden olmayacaktır. Spirometri-DLCO test sonuçlarınız değerlendirildikten sonra hastalığınız ile ilgili akciğer tutulumu varsa tedavi ve takip şekliniz düzenlenecektir. Yapılacak bilimsel çalışma, çok sayıda hastada yürütülecektir. İsmi kesinlikle saklı tutulacaktır.

Bu çalışmadan toplu bir sonuç çıkacaktır. Bu nedenle kısa dönemde çalışma sonuçlarından sizin ve/veya ailenizin diğer bireylerinin yararlanması söz konusu olmayabilir. Fakat yapmış olduğunuz solunum fonksiyon testi ve bu çalışmada yer almanız, uzun dönemde, Sistemik Lupus Eritematozuslu hastalarda solunum sistemi tutulumunun tam olarak anlaşılmasını, erken tanı ve yeni tedavi yöntemlerini ortaya koyacak çalışmaların yapılmasını sağlayabilir.

Bu çalışmanın sonuçlarından herhangi bir ticari kazanç beklememeyi taahhüt ediyorsunuz. Bu çalışmaya katılmak için herhangi bir ücret ödemeniz de gerekmemektedir.

Bu çalışma bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kurumuna bir gider yüklemeyecektir. Çalışma sırasında, herhangi bir ilaç kullanılmayacağı, damar ya da vücut içine herhangi bir

girişimde bulunulmayacağından, çalışmaya katılmanın size getireceği bir yan etki söz konusu değildir.

Bu çalışmaya katılıp katılmamakta özgürsünüz. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmeseniz de merkezimizde yürütülen tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır.

Yürümekte olan bu çalışmanın sonuçları hakkında Dr. Naci Şenkal dan bilgi alabilirsiniz. Herhangi bir sorun ya da soru olduğu takdirde bu doktora 0 212 414 20 00 no lu telefondan ulaşabilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda genetik/biyolojik incelemeler yapılmak üzere kendi rızamla hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın kan vermeyi ve çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı-soyadı

İmzası

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin

Adı-soyadı

İmzası

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-soyadı Dr. Naci Şenkal

İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı

İmzası

Tarih:

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Dr. Naci Şenkal
Mail Adresi : nacisenkal@gmail.com | Çapa - Fatih, İstanbul
Doğum tarihi/yeri : 01.09.1991 / İzmir

EĞİTİM

2016 – ... İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Eğitimi, İç Hastalıkları
2009 – 2015 İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp Doktorluğu
2005 – 2009 İzmir Atatürk Lisesi, İngilizce (İzmir)
1997 – 2005 Ödemiş İlköğretim Okulu (İzmir)

İŞ DENEYİMİ

2016 – ... İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İç Hastalıkları Tıpta Uzmanlık Öğrencisi
2015-2016 Kocaeli 112, Kocaeli
Pratisyen Hekim(5 ay)

ARAŞTIRMA DENEYİMİ

2019 – 2020 Araştırma Görevlisi / Tıpta Uzmanlık Tezi
Sistemik Lupus Eritematozus’lu Hastalarda Pulmoner Tutulum
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı – Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bahar Artım Esen

YAYINLAR

-

ULUSLARARASI KONGRELERDE YER ALAN POSTER BİLDİRİLERİ

-

