

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI HASTALARIN KLİNİK ve
İMMUNOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Hasibe Bilge GÜR

TRABZON-2021

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI HASTALARIN KLİNİK ve
İMMUNOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Hasibe Bilge GÜR

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Refik Ali SARI

Trabzon-2021

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi ve deneyimleri ile yol gösterici olan değerli hocalarıma, tezimi yazma sürecinde bana destek olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Refik Ali Sarı'ya,

Asistanlığımı birlikte geçirdiğim, zor çalışma koşullarında desteklerini her zaman hissettiğim değerli kıdemlilerime,

Kendilerini tanımaktan ve onlarla birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum canım arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan, intörn ve hemşire arkadaşlarıma,

Bir ömür üzerimden emeğini eksik etmemiş olan, hayatımda, eğitimimde, yol gösterici olan, en değerlilerim, canım annem ve babama,

Neşe kaynağım, tezimi yazma sürecinde katkılarını eksik etmeyen, ODTÜ Bilgisayar Mühendisliği Yüksek Onur Öğrencisi biricik kardeşim Kerem Recep Gür'e,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. H. Bilge GÜR

Trabzon-2021

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI HASTALARIN KLİNİK ve İMMUNOLOJİK ÖZELLİKLERİ

ÖZET

Amaç: Karadeniz Teknik Üniversitesi İmmunoloji Bilim Dalı'nda Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tanısı ile izlenen olgularda, klinik ve immunolojik özelliklerin incelenerek; yaş, cinsiyet, otoimmün markerlar, biyokimyasal belirteçler, organ tutulumlarının incelenerek, epidemiyolojik ve klinik özelliklerin istatistiksel olarak belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma tek merkezli, retrospektif, zaman sınırlamalı bir klinik çalışma olarak planlandı. Çalışmaya K.T.Ü Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İmmunoloji Bilim Dalı'nda 01.06.2012-01.06.2020 tarihleri arasında en az 1 yıl boyunca takip edilmiş olan Sistemik Lupus Eritematozus tanılı hastaların dâhil edilmesi kararı alındı. Çalışmaya 2012 yılında SLE hastalarının tanısında kullanılan SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) kriterlerine göre SLE tanısı ile takip edilen, 18 yaşın üzerinde olup kendilerinden hemogram, biyokimya, otoimmün markerlar çalışılmış olan ve bilgilerine ulaşılabilen, en az 1 yıl boyunca takip edilmiş olan tüm hastalar dâhil edildi. Bu bağlamda çalışmaya belirtilen kriterlere uygun olarak SLE tanısı almış 239 hasta dâhil edilmiştir.

Bulgular: SLE tanısı olan 239 hastanın verilerini analiz ettik. Çalışmaya dâhil edilen 239 hastanın ortalama tanı yaşının 35,62 olduğu ve %89,1'inin kadın olduğunu tespit ettik. Hastalardaki en sık klinik bulgunun %81,2 ile eklem tutulumu (artrit veya artralji) olduğunu belirledik.

Hastaların %18,4'ünde renal tutulum olduğu görüldü. Renal tutulumu olan hastalarda anti-dsDNA, anti-Sm ve anti-RNP-Sm pozitifliklerinin renal tutulumu olmayanlardan anlamlı şekilde daha sık olduğu görüldü (sırası ile $p<0,01$, $p<0,01$ ve $p=0,011$).

Kompleman düzeyleri değerlendirildiğinde, hastaların %44,5'inde, C3 veya C4 düşüklüğü olduğu görüldü (C3 ile C4 beraber veya ayrı ayrı). Kompleman değerlerinin düşüklüğü plevral veya perikardiyal efüzyon gelişimi ile ($p=0,04$), renal tutulum ile ($p<0,001$), lökopeni/lenfopeni gelişimi ile ($p<0,001$), trombositopeni gelişimi ile ($p=0,001$) ve hemolitik anemi gelişimi ile ($p=0,023$) ilişkili olarak bulundu.

Çalışmamıza dâhil ettiğimiz otoantikorlar ile klinik bulgular karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde; anti-dsDNA, anti-Sm, anti RNP-Sm pozitif olanlarda renal tutulumun daha sık olduğu saptandı (sırası ile $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,011$).

Çalışmamızda SLE+AFS (Anti Fosfolipid Sendrom) olan 18 hasta (%7,5) olup; SLE+AFS olan hastalarda anti-kardiyolipin antikorları SLE hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0,04$). Çalışmamızda SLE+sekonder Sjögren tanılı 9 hasta (%3,8) mevcuttu. RF, anti-SS-A ve anti-SS-B antikorları, SLE+sekonder Sjögren Sendromu olan hastalarda, SLE hastalarına göre anlamlı şekilde sık görüldü (sırası ile $p=0,02$, $p=0,046$, $p=0,025$).

Sonuç: SLE hastalarının tanısında ve takibinde, klinik bulguların, laboratuvar değerlerinin izlemi ve değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Hastaların morbidite ve mortalitesini yönetebilmek, hastalık progresyonunu engellemek ve doğru tedavi seçeneğini kullanabilmek için klinik bulgularını doğru analiz edebilmek oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik Lupus Eritematozus, AFS, Sekonder Sjögren Sendromu, Klinik ve laboratuvar veriler, Otoantikorlar

SUMMARY

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Objective: It was aimed to determine the epidemiological and clinical characteristics statistically by examining the clinical and immunological features of the cases followed up with the diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in the Immunology Department of Karadeniz Technical University by examining age, gender, autoimmune markers, biochemical markers, organ involvement.

Materials and Methods: The study was planned as a single-center, retrospective, time-limited clinical study. The decision was made to include patients diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus who were followed up for at least 1 year between 01.06.2012-01.06.2020 in the Department of Immunology of the K.T.U. Faculty of Medicine, Farabi Hospital. All patients over the age of 18 who were followed up with a diagnosis of SLE according to the SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) criteria used in the diagnosis of SLE patients in 2012, whose hemogram, biochemistry, and autoimmune markers were studied and whose information could be accessed, and who were followed for at least 1 year planned were included. In this context, 239 patients diagnosed with SLE in accordance with the criteria specified in the study were included.

Results: We analyzed data from 239 patients with SLE. We found that the average age of diagnosis of 239 patients included in the study was 35.62, and 89.1% of them were women. We determined that the most common clinical finding in patients was joint involvement (arthritis or arthralgia) with 81.2%.

It was observed that 18.4% of the patients had renal involvement. It was observed that anti-dsDNA, anti-Sm, and anti-RNP-Sm positivity were significantly more frequent in patients with renal involvement than those without renal involvement ($p < 0.01$, $p < 0.01$, and $p = 0.011$, respectively).

When the complement levels were evaluated, it was seen that 44.5% of the patients had low C3 or C4 (C3 and C4 together or separately). It was found that low complement

values may be associated with the development of pleural or pericardial effusion ($p = 0.04$), renal involvement ($p < 0.001$), leukopenia / lymphopenia ($p < 0.001$), thrombocytopenia ($p = 0.001$) and hemolytic anemia ($p = 0.023$).

When the autoantibodies that were included in the study and clinical findings were evaluated together, renal involvement was found to be more frequent in anti-dsDNA, anti-Sm, and anti-RNP-Sm positive patients ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.011$, respectively).

In our study, there were 18 patients (7.5%) with SLE+APS (Antiphospholipid Syndrome); anti-cardiolipin antibodies were found to be significantly higher in patients with SLE + APS compared to SLE patients ($p = 0.04$). In our study, there were 9 patients (3.8%) diagnosed with SLE secondary Sjogren Syndrome. RF, anti-SS-A and anti-SS-B antibody were significantly more common in patients with SLE secondary Sjogren Syndrome compared to SLE patients ($p = 0.02$, $p = 0.046$, $p = 0.025$, respectively).

Conclusion: In the diagnosis and follow-up of SLE patients, monitoring and assessment of clinical findings are vital. It is substantial to analyze the clinical indications correctly to manage the morbidity and mortality of the patients.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, APS, Secondary Sjogren Syndrome, Clinical and laboratory Data, Autoantibodies

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET	i
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etyoloji ve Patogenez	4
2.3.1. Genetik Faktörler	4
2.3.2. Hormonal Faktörler.....	5
2.3.3. İmmunolojik Faktörler	5
2.3.4. Çevresel Faktörler	7
2.4. Klinik Bulgular	8
2.4.1. Konstitusyonel Semptomlar	8
2.4.2. Kas-İskelet Sistemi Bulguları	8
2.4.3. Mukokutanöz Tutulum.....	10
2.4.4. Vaskülit	11
2.4.5. Kardiyovasküler Sistem Bulguları	12
2.4.6. Pulmoner Sistem Bulguları	12
2.4.7. Hematolojik Bulgular.....	13
2.4.8. Nöropsikiyatrik Bulgular	15
2.4.9. Böbrek Tutulumu	17
2.4.10. Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	20
2.4.11. Göz Bulguları.....	22
2.5. Sınıflama Kriterleri	22

2.6. Aktivasyon İndeksleri	23
2.7. Laboratuvar Bulguları.....	24
2.8. Tedavi	26
2.8.1. Koruyucu Önlemler ve Konservatif Yaklaşım	26
2.8.2. Farmakolojik Tedaviler.....	27
2.9. Prognoz	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3.1. İstatistiksel Analiz.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	64
7. KAYNAKÇA.....	65

KISALTMALAR

ab2-GPI: Anti- β 2-glikoprotein-I antikoru

ACLE : Akut Kutanöz Lupus Eritematozus

ACR: American College of Rheumatology

aCL: Anti-kardiyolipin

Anti-RNP: Anti Ribonukleoprotein

Anti-Sm: Anti Smith

Anti-SmRNP: Anti Small Nucleo Ribonuclear Protein

aPL: Anti-fosfolipid

AFS: Anti Fosfolipid Sendrom

AZA: Azatiyoprin

BICLA: BILAG-based Composite Lupus Assessment

BILAG: British Isles Lupus Assessment Group

CCLE: Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus

CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index

CRP: C- Reaktif Protein

CsA: Siklosporin

CYC: Siklofosfamid

DLE: Diskoid Lupus Eritematozus

ECLAM : European Consensus Lupus Activity Measurement

EULAR: European Laegue Against Rheumatsm

HCQ: Hidroksiklorokin

HLA: Human Leukocyte Antigen

IFN β : İnterferon beta

LLDAS: Lupus Low Disease Activity State

LN: Lupus Nefriti

MAS: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

MMF: Mikofenolat Mofetil

MTX: Methotreksat

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

MUFA: Monounsaturated fatty acids

NK: Natural killer

NSAID: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

PGA: Physician's Global Assessment

PUFA: Polyunsaturated Fatty Acids

RF: Romatoid Faktör

RPR: Rapid Plasma Reagin

RTX : Rituximab

SCLE :Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus

SLAM: Systemic Lupus Activity Measure

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SLEDAI : SLE Disease Activity Index

SLICC: The Systemic Lupus International Collaborating Clinics

SRI: SLE Responder Index

Tfh: Foliküler helper T hücreleri

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Plevral/Perikardial Efüzyon Gelişiminin Hastalar Arasında Dağılımı.....	37
Şekil 2: Renal Biyopsi Yapılan Hastaların Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı.....	38
Şekil 3: SLE Hastalarında Klinik Bulguların Oranları ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı	40
Şekil 4: SLE Hastalarında Hematolojik Tutulum oranları	41
Şekil 5: ANA ve anti-dsDNA Antikorlarının Pozitiflik Oranları ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı	42
Şekil 6: ENA Panelinde Bakılan Otoantikorların Hastalarda Pozitiflik Yüzdeleri....	44
Şekil 7: Anti-fosfolipid Antikorlarının Pozitiflik Oranları	48

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: SLE Hastalarında Eklem Sıvısının Karakteristik Özellikleri	10
Tablo 2: SLE'nin En Yaygın Pulmoner Belirtileri	13
Tablo 3: SLE Hastalarında Aneminin Ana Nedenleri	14
Tablo 4: ACR'ye Göre Nöropsikiyatrik Sendromlar	16
Tablo 5: Lupus Nefritinin Histopatolojik Klasifikasyonu	18
Tablo 6: Lupus Nefriti Olan Hastalarda Klinik Belirtilerin Prevalansı	20
Tablo 7: SLICC Sınıflama Sisteminde Kullanılan Klinik ve İmmunolojik Kriterler.....	23
Tablo 8: Otoantikörlerin Klinik Bulgularla Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi	45
Tablo 9: RF ve anti-CCP otoantikörlerinin Klinik Bulgularla İlişkilendirilmesi	49

1.GİRİŞ

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) çeşitli klinik özelliklere sahip otoimmün bir hastalıktır. SLE bulguları, immün kompleks oluşumu, birikimi ve diğer immün süreçlerle sonuçlanan çoklu otoantikorlarla ilişkilidir (1). SLE, deri, eklemler, merkezi sinir sistemi ve böbrekler dahil birçok organı etkileyebilir. Doğurganlık çağındaki kadınlar ve belirli ırk grupları hastalık gelişimine daha yatkındır (2). SLE çeşitli klinik bulgularla seyredebilmekte ve hastalığın şiddeti de değişkenlik göstermektedir. Farklı klinik belirtilerle seyretmesi hastalığın tanısında zorluk oluşturur. Teknolojideki son gelişmelerle SLE'nin patolojik temeli ve risk faktörlerinin anlaşılmasına rağmen, kesin patogenezi hala iyi bilinmemektedir. SLE'nin gelişiminin genetik yatkınlık, yaş, hormonal faktörler ve çevresel faktörler gibi pek çok faktörden etkilendiği düşünülmektedir (3).

SLE, klinisyenler için diğer birçok hastalıkla karışabilmesi ve fatal seyredebilmesi nedeniyle önemlidir. SLE'nin patogenezi öğrenmek tedavisini de kolaylaştıracaktır. Birden fazla üyenin SLE hastası olduğu ailelerde yapılan genom taramaları ile SLE etiyolojisinde rol oynayan pek çok gen tanımlanmıştır. Majör histokompatibilite kompleksi (MHC), özellikle HLA-A1, B8 ve DR3 genlerinin SLE ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Antijen sunan hücre yüzeyindeki MHC molekülünün peptit yapıdaki antijeni T lenfositine sunması ile T hücre yanıtı tetiklenmektedir. Bağışıklık sistemindeki B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi farklı hücre tipleri antijen sunan hücreler olarak işlev görebilir. MHC molekülü antijenlerin T hücreler tarafından ne kadar iyi tanınabileceğini belirler. Bu nedenle belirli MHC genleri kendi antijenlerine karşı oluşan immün yanıt ile ilişkili olup SLE gelişimi için risk oluşturmaktadır. Erken kompleman komponentlerinden birinin eksikliği (C1q, C2, ve C4) SLE gelişimi için güçlü risk faktörleridir. Aile çalışmaları, sağlıklı akrabalara göre SLE'li hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksek olan genleri belirlemiştir. Bu genlerin çoğu bağışıklık sisteminin bileşenlerini kodlar (4).

ACR (American College of Rheumatology), 1982'de bir dizi sınıflandırma kriteri önermiştir. Bu kriterler 1997 de revize edilmiştir. Daha sonraki bilimsel gelişmelerle özellikle erken dönemdeki SLE hastalarında bu kriterlerin tanı koymada sınırlı kaldığı

görülmüş olup 2012 de oluşturulan The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) kriterleri ile tanı duyarlılığı önemli ölçüde artırılmıştır (5). SLE'nin daha iyi anlaşılmasına paralel olarak, sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesi alanında da ilerlemeler görülmüştür ve böylece 2019 EULAR / ACR SLE sınıflandırma kriterleri tasarlanmıştır (5). Biz bu çalışmamızda yeterli hasta sayısına ulaşabilmek adına 2012 yılında SLE hastalarının tanısında kullanılan SLICC kriterleri ile SLE tanısı alan hastaları çalışmamıza dâhil ettik.

SLE tanılı hastaların tanı ve takibinde olduğu kadar, mortalitesi yüksek organ tutulumlarının izlemi ve tedavi planının efektif yapılabilmesi için klinik ve labortauvar verilerinin dikkatli irdelenmesinin önemi büyüktür.

Biz bu çalışmada KTÜ Tıp Fakültesi İmmunoloji/Romatoloji Bilim Dalı'nda Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tanısı ile izlenen olgularda klinik ve laboratuvar verilerini geriye dönük irdelleyerek, hastaların klinik, immünolojik özellikleri ve organ tutulumlarını istatistiksel olarak tanımlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Sistemik lupus eritematozus; hücre nükleus elemanlarına karşı antikor yapımı ile karakterize, çeşitli organların kapillerlerinde immunkomplekslerin ve patojen otoantikorların çökmesi ile oluşan immün hasarla klinik prezentasyon gösteren, henüz nedeni tam olarak anlaşılamamış otoimmün, kronik, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır. Çok hafif formdan, önemli morbidite ve mortalite ile seyreden majör organ tutulumları ve sistem tutulumlarına kadar giden geniş bir spektrum gösterir. Hastalık, alevlenme ve remisyonlarla seyreder (6,7).

2.2. Epidemiyoloji

SLE'nin insidansı, cinsiyet, ırk ve genetik kalıtımı da içeren birçok faktörden etkilenir. Hastaların çoğunu doğurganlık çağındaki kadınlar oluşturur. Bu durum SLE gelişiminde cinsiyet hormonlarının önemli rol oynadığını göstermektedir (8). Hastaların %80-90'ını kadınlar oluşturur. Doğurganlık çağındaki kadın hastaların erkek hastalara oranı yaklaşık 12:1 dir. Irklar üzerine yapılan çalışmalar SLE'nin Kafkas olmayan ırklarda daha sık görüldüğünü göstermiştir. Afrikalı- Amerikalı kadınlarda SLE oluşumu, Kafkasyalı kadınlara göre üç ile dört kat daha yüksektir (8).

SLE insidansı yılda 100.000 kişide 1 ile 10 arasındadır; prevalansı ise 100.000 de 20-70 arasındadır (9). Yapılan son çalışmalarda SLE insidansının zaman içinde arttığı saptanmıştır. Bu zamansal artış, çevresel faktörlerle ilişkili olabileceği gibi, gelişmiş tanı yöntemlerinin ortaya çıkması sonucunda oluşan yapay bir artıştan da kaynaklanmaktadır (8).

Hastalık kentsel alanlarda kırsal alanlardan daha yaygın görülmektedir. Tanı anındaki yaş, ırklar ve ülkeler arasında oldukça değişken olmakla birlikte Hopkins Lupus Kohortunda ortalama tanı yaşı Kafkaslarda 33,2, Afrika-Amerikalılarda 31,3 tür (10).

2.3 Etiyoloji ve Patogenez

SLE'nin etiyolojisi net olarak bilinmemekte olup etiyolojide genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel pek çok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir (3).

2.3.1 Genetik Faktörler

SLE gelişiminde birçok gen rol oynamaktadır. Hastalığın genetik yatkınlığının olduğu, yapılan çalışmalarda hastalığın monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre 10 kat fazla olduğunun görülmesi, birinci derece akrabalarda daha sık görülmesi ile gösterilmiştir (11,12).

SLE ile genom ilişkisini araştıran çalışmalarla SLE'ye yatkınlık oluşturan polimorfizmler (nadiren mutasyonlar ya da kopya sayıları) içeren 50'den fazla gen lokusu tanımlanmıştır (13,14).

Hastalığı tetikleyen faktörlerin genomik mekanizmalar ile etkileşime girerek SLE'ye duyarlı kişilerde proinflamatuvar yanıt artışına, ya da anti enflamatuvar yanıtların baskılanmasına yol açtığına inanılmaktadır (14). Proenflamatuvar yanıtların başlatılmasından ve sürdürülmesinden sorumlu genlerin transkripsiyonunu durduran DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik mekanizmalar, özellikle CD4+ T hücrelerinde etki göstermektedir. DNA metilasyonunu sürdürmek için çok önemli bir enzim olan DNA metiltransferaz 1'in (Dnmt1) eksikliği ve inhibisyonu nedeniyle SLE hastalarının genelinde CD4+ T hücrelerinin DNA'sı hipometillenir. DNA'nın hipometilasyonu bu T hücrelerini otoreaktiviteye sürükler, proinflamatuvar kemokinlerin, sitokinlerin üretimine, otoantikorların ve otoreaktif B hücrelerinin poliklonal olarak çoğalmasına neden olur (14,15).

SLE'nin gelişimi için önemli bir risk de 6. kromozom üzerinde bulunan MHC genleri tarafından oluşturulur. Bu genom bölgesi bağışıklık sistemi üzerinde etkili olan pek çok geni içerir (16). MHC molekülleri insanda ilk kez lökositlerin yüzeyinde gösterildiğinden HLA (Human Leukocyte Antigen) olarak adlandırılmıştır. Ancak daha sonra MHC 1 moleküllerinin tüm nükleuslu hücrelerde bulunduğu, MHC II moleküllerinin ise makrofajlar, dendritik hücreler, B hücreleri ve bazı özel şartlar sağlandığında endotelde de ifade olduğu gösterilmiştir. MHC molekülleri bu hücrelerin yüzeyinde self antijenlere bağlı olarak sabit şekilde ifade olurlar. Ancak yabancı bir antijen organizmaya girdiğinde aktif hale geçen doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin sitokinleri (örneğin:

interferonlar, TNF) sayesinde bunların ekspresyonu belirgin olarak artar (17) . HLA'nın spesifik komponentlerinin taşınması SLE gelişiminde risk artışına yol açmaktadır. Özellikle HLA-DRB1 lokusunun SLE gelişimi ile güçlü şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (16). HLA- DR2 ve DR3 farklı etnik gruplarda SLE tanısı alan hastalarda saptanmış olup hastalık gelişim riskini göreceli olarak arttırdıkları belirlenmiştir. HLA sınıf 2 genleri, anti-Sm, anti-snRNP (small nucleolar ribonuclear protein), anti-Ro, anti-La, anti-RNP (ribonucleoprotein) antikorlarının varlığı ile ilişkilidir (18).

Erken kompleman komponentlerinden olan C1q, C2 ve klasik kompleman yolundaki C4'ün eksikliği SLE gelişiminde risk faktörüdür. Bazı popülasyonlardaki SLE hastalarının %50-80 inde C4A eksikliği vardır. C2 eksikliği ise daha hafif bir klinik tablo oluşturmaktadır (14).

Nötrofillerde eksprese edilen FCGR3B'nin eksikliği lupus hastalarının bazılarında gösterilmiştir. Bu durum Ig G aracılıklı opsonizasyon ile ilişkilidir (13) .

2.3.2 Hormonal Faktörler

SLE %80-90 kadınlarda görülmektedir, bunun etyolojisinde hormonların rol oynadığı düşünülmektedir (19). 17-Östradiol, testosteron, progesteron, dihidroepiandrosteron, dihidroepiandrosteron sülfat, prolaktin hormonlarının immunregülatuar rollerinin olduğu epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir (20) . SLE hastalarında cinsiyet hormonlarının rolünü inceleyen bir çalışmada kadın SLE hastalarının androjen konsantrasyonlarının azaldığı, östradiol konsantrasyonlarının ise arttığı gösterilmiştir (20).

Erken yaşta menarşın SLE gelişim riskini 2 katına çıkardığı Nurses' Health Study I ve II çalışmalarında gösterilmiştir. Oral kontraseptif kullanımı ile SLE gelişim riskinin arttığı, 18-22 yaşları arasındaki genç kadınlarda düzensiz menstrual siklusun SLE gelişim riskini artırdığı yine aynı çalışmalarda gösterilmiştir (19).

Postmenapozal hormon tedavisi alan hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda, hormon replasmanı alan ve almayan gruplar arasında hastalık alevlenme riskinde artış görülmemiştir (21).

2.3.3 İmmunolojik Faktörler

SLE, doku ve organlarda inflamasyon, antikor ve komplemanların birikimi ile

karakterize otoimmün bir hastalıktır (4). Son yıllarda otoimmünitenin önlenmesi ve kontrol edilmesinde T hücrelinin büyük rolü olduğu gösterilmiştir (22). Otoreaktiviteyi kontrol eden pek çok doğal mekanizma vardır. SLE hastalarında yapılan bir çalışma, aktif hastalık dönemlerinde dolaşımdaki CD4+ CD25+ T hücrelerinin sayısının normal bireylerdekinden önemli ölçüde daha düşük olduğunu bildirdi (22). Yapılan başka bir çalışmada aktif hastalık dönemlerinde SLE hastalarının dolaşımındaki CD8+ T hücrelerinin, otolog CD4+ T hücresi proliferasyonunu suprese etme yeteneğinin bozulmuş olduğu gösterilmiştir. Hastalık kontrol altına alındığında bu proliferasyon normale dönmüştür (22). Otoimmün hastalıklar ile yapılan çalışmalarda, otoimmün ve potansiyel olarak hastalığa neden olan T hücrelerinin, normal periferik T hücrelerin arasında görüldüğü görülmüştür. Bu T hücreleri, timustaki normal gelişimleri sırasında hareketsizlikleri, periferik toleransın koruyucu mekanizmaları, fonksiyonel inaktivasyon, immunregülasyon gibi mekanizmalar neticesinde yok edilememişlerdir (23).

CD4+ ve CD 25+ regülatuar T hücreleri immünolojik homeostazın sürdürülmesinde ve otoimmünitenin önlenmesinde önemli rol oynarlar. SLE hastalarında bu regülatuar T hücrelerin fonksiyonlarının azaldığı tespit edilmiştir (24).

Hem hücresel hem de humoral mekanizmalar ölü hücrelerin ya da ölmekte olan hücreler-hücre atıklarının sessizce temizlenmesi için önemlidir. SLE hastalarında bu opzonizasyonu sağlayan granulosit-monositlerin işlevlerinde önemli azalma görülmüştür (25). Fas/APOI (CD95) ligand etkileşimindeki veya apoptoz sinyalindeki farklı kusurlar, otoimmün hastalığa katkıda bulunmaktadır (26).

B hücreleri, plazma hücrelerinden antikor üretilmesi ve T hücrelerine antijen sunma işlevleri nedeniyle otoimmün hastalıklarda önemlidirler. SLE’de otoreaktif B hücrelerinde apoptozis fonksiyonunun bozulmasıyla otoantikor üretimi ve otoimmünite artar (27,28). CD4+ T hücrelerinden gelişen foliküler helper T hücreleri (Tfh), optimal antikor yanıtı için gerekli olup, germinal merkez yanıtının aktive edilip sürdürülmesi için gereklidir. Bu hücrelerin en önemli görevleri antijene özgü B hücrelerinin aktivasyon ve farklılaşmalarının sağlanmasıdır (29). Otoreaktif foliküllerde B hücreleri, interlökin-21, interlökin-4, interlökin-17, patojenik sitokinler ve interferon gama (IFN γ) üreteren Tfh’ler ile karşılaşılır. Periferik B hücresinin dalaktaki gelişimi sırasında yüksek seviyelerde interferon β (IFN β) salgınır. Böylece B hücreleri daha aktif hale gelirler ve otoaktivite gösterirler (30).

Natural killer (NK) hücreler de immun yanıtta görevlidirler. SLE hastalarında NK hücrelerinde dendritik hücrelere özgü reseptör ekspresyonu gösterilmiştir. CD11c ve HLA-DR ekspresyonunun SLE hastalarının NK hücrelerinde artmış olduğu gözlenmiştir (31).

SLE'nin medyatörleri, otoantikorlar ve antijenlerle oluşturdukları immun komplekslerdir. Otoantikorlar genellikle hastalığın ilk semptomunun ortaya çıkmasından yıllar önce mevcuttur (32). SLE'de tip 1 interferonların aşırı üretimi ve özellikle nükleik asitlere karşı oluşmuş otoantikorlar mevcuttur. Plazmositoid dendritik hücrelerin endojen nükleik asitler tarafından sürekli uyarılması ile sürekli tip 1 interferon üretimi olur. Tip 1 interferonlar hem doğuştan hem de adaptif immun sistem üzerine etkilidir, bu durum da self tolerans kaybına ve otoimmun hastalık sürecine katkıda bulunur. Tip 1 interferon ailesi 12 IFN- α subtipini, IFN- β , 3, κ ve ω içerir (33).

1967 de Lupus Nefriti (LN) olan hastaların böbreklerinde çift sarmallı DNA ya bağlanan antikorlar olduğu gösterilmiştir, böylece lupus patogenezinde anti-dsDNA antikorlarının önemi doğrulanmıştır (4). Serumda anti-dsDNA antikor seviyeleri hastalık aktivitesini yansıtmaktadır.

SLE hastalarının renal biyopsi örneklerinin incelendiği bir çalışmada Ro (bir ribonükleoprotein kompleksi), La (bir RNA bağlayıcı protein), C1q (C1 kompleman bileşeninin bir alt birimi) ve Sm (birkaç farklı polipeptitten oluşan nükleer parçacıklar) dahil olmak üzere bir dizi DNA olmayan antijenlere bağlanan IgG tespit edilmiştir. Bu antikorların tespiti Lupus Nefriti gelişiminde rol oynadığını kanıtlamaz. Anti-Ro ve anti-La antikorlarının varlığı, gebelikte fetal kalp bloğu riski oluşturmaktadır (4).

2.3.4 Çevresel Faktörler

SLE kompleks etyolojisi olan multisistemik bir hastalıktır. SLE gelişiminde etkili olan genetik faktörlerin, çevresel maruziyetlerde de birleşerek hastalık gelişim riskini artırdığı düşünülmektedir. Silikaya maruz kalma, sigara içimi, oral kontraseptif kullanımı ile SLE gelişim riskinde artış mevcutken; alkol kullanımı ile ters bir ilişki mevcuttur (34).

Ortaya çıkan araştırma sonuçları, SLE riskinin solventlerle, konut ve tarım ilaçları ile, ağır metallerle ve hava kirliliği ile arttığını ortaya çıkarmıştır. Ultraviyole ışık, bazı enfeksiyonlar ve aşıların da SLE riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (34–36).

Hastalığın semptomlarından olan yorgunluk ve artraljiler de dahil olmak üzere klinik belirtilerin viral bir enfeksiyonun (özellikle EBV) hastalığı tetikleyebileceği fikrine yol

açmıştır. EBV enfeksiyonuna T hücre yanıtı, SLE'li hastalarda kusurlu olabilir, bu da SLE'li hastaların kanına EBV ile enfekte mononükleer hücrelerin sayısının artmasına ve EBV DNA kopya sayısının artmasına katkıda bulunabilir (2,35,36). SLE'ye neden olan bazı ilaçlar ise DNA hipometilasyonu gibi epigenetik değişiklikler yoluyla hastalığa neden olabilmektedir (36). İlaça bağlı lupusa neden olabilen ilaçlara örnek olarak prokainamid, hidralazin, proton pompa inhibitörlerinin büyük kısmı (lansoprazol, esomeprazol, omeprazol, pantoprazol), anti-TNF ilaçlar, kemoterapötik ilaçlar verilebilir (37,38).

2.4. Klinik Bulgular

Sistemik lupus eritematozus (SLE), vücudun hemen hemen her organını etkileyebilen, nedeni bilinmeyen kronik bir otoimmün hastalıktır. Hastalar hafif eklem ve cilt tutulumundan yaşamı tehdit eden böbrek, hematolojik veya merkezi sinir sistemi tutulumuna kadar değişen çeşitli klinik özelliklerle başvururlar (3,14,23).

2.4.1. Konstitusyonel Semptomlar

Yorgunluk, SLE hastalarında en yaygın görülen (%80) ve hastayı en çok etkileyen konstitusyonel semptomdur (39). SLE'li olgularda halsizlik, kilo kaybı ateş gibi konstitusyonel semptomlar görülebilir. SLE'de enfeksiyonlara yatkınlık ve bu nedenle ateş görülebileceği de unutulmamalıdır (40).

2.4.2. Kas ve İskelet Sistemi Bulguları

SLE'nin hem tanısında hem de hastalığın uzun vadeli yönetiminde en sık görülen bulgular kas-iskelet sistemi bulgularıdır. Hastaların %50'si kas-iskelet sistemi bulguları ile başvurmakta olup; hastalar hastalık seyrinde %95 kas-iskelet sistemi bulguları gösterirler (41).

SLE de artrit, hastalığın en yaygın klinik belirtilerinden biri olup hastaların %69-95'inde görülmektedir. SLE eklem tutulumu simetrik-poliartrit olup neredeyse tüm eklemler SLE'den etkilenebilir; ancak el ve diz eklem tutulumu en tipik olandır. Eklem tutulumunun süresi saatlerden haftalar, aylara kadar sürebilir. Eklem sıvısının ya da sinovyal proliferasyonun sonucu olarak eklemden şişlik olabilir; ancak bu şişlik Romatoid Artritte olduğu kadar belirgin değildir. Fizik muayenede eklemlerde hassasiyet mevcut olup şişlik olmayabilir (42,43).

En çok tutulan eklemler metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve distal interfalangeal el eklemleridir. Omuzlar, ayak bilekleri ve dirsekler daha az etkilenmektedir (42).

SLE artritinde çoğunlukla eklemlerde deformasyon görülmemektedir. Nadiren hastalarda eroziv olmayan deformiteler gelişebilmektedir. SLE artritinde eroziv değişikliklerden çok ligamentöz değişiklikler görülür. İlk olarak romatizmal ateşte tanımlanan Jaccoud artropatisi, bağ gevşekliği ve eklem subluksasyonundan kaynaklanan bir Lupus artrit çeşididir. Uzun hastalık süresi, kronik böbrek yetmezliği ve artmış serum paratiroid hormon seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (42,44).

Yapılan bazı çalışmalarda anti-CCP pozitifliği olan SLE hastalarında artrit erozivleşme ihtimalinin anti-CCP negatif hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (42,45). SLE kriterlerini karşılayan bazı hastalarda en sık el eklemlerinde eroziv değişiklikler görülmüş olup bu duruma 'rhupus' adı verilmektedir. Radyolojide periartiküler demineralizasyon, akral skleroz ve yumuşak doku kalsifikasyonu ya da atrofi, kistik kemik lezyonları görülebilmektedir (42–45).

Periartiküler yapıların inflamasyonu ile tendinit, tenosinovit ve tendon rüptürü oluşabilir. Avasküler nekroz tipik olarak kalça ve diz gibi daha büyük eklemlerde görülmektedir (42).

SLE'de servikal omurga tutulumuna dair veriler vardır. Bazı hastalarda atlantoaksiyal subluksasyon bildirilmiştir. Sakroiliit, tipik olarak seronegatif spondiloartropatilerin bir klinik göstergesi olsa da SLE hastalarında da rapor edilmiştir (42).

SLE hastalarının sinovyal membran biyopsisinde konjesyon, ödem, küçük damarların proliferasyonu, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu, yüzey fibrin birikimleri gibi nonspesifik değişiklikler görülmüştür. Romatoid artritte olduğundan daha az sinovyal hücre hiperplazisi ve daha az mononükleer hücre görülmüştür (42).

Tablo 1: SLE Hastalarında Eklem Sıvısının Karakteristik Özellikleri (42)

• Lökosit sayısı tipik olarak ≤ 2000 dir ancak 18000'e kadar çıkabilir. • PMN ve lenfositler mevcuttur ancak lenfositler genellikle baskındır • Berrak veya hafif bulanık görünümündedir • Viskozitesi yüksektir • ANA pozitifliği görülebilir veya Lupus Eritematosus hücreleri bulunabilir ancak klinik olarak yararlı değildir.
--

Yapılan bir çalışmada SLE hastalarının kemik mineral yoğunluğunun daha düşük ve patolojik kırık riskinin normal popülasyondan daha fazla olduğu gösterilmiştir (46,47).

Myozit, lupus hastalarında bazen hafif bazense çok daha ağır klinik tablolarla seyredebilen bir klinik prezentasyondur. SLE'li hastaların neredeyse yarısını etkileyebilen myaljinin aksine, gerçek myozit nispeten nadirdir. Myozit hastalık aktivitesi ve sağkalım ile ilişkilidir. Hastalarda kreatin fosfokinaz seviyeleri yüksekliği, üst-alt ekstremitelerde proximal- distal kas güçlüğü ile birlikte EMG değişiklikleri mevcuttur (48).

SLE hastalarında fibromyalji prevalansı genel popülasyondan daha yüksektir ve hastaların yaşam kalitesi üzerine negatif etkide bulunmaktadır (49,50).

2.4.3. Mukokutanöz Tutulum

SLE hastalarında cilt tutulumu oldukça yaygın olup hastaların %70 inde gözlenir (51). SLE cilt tutulumu oldukça heterojen olup histolojik olarak lupus spesifik ve non spesifik bulgular olarak 2'ye ayrılırlar. Lupus spesifik lezyonların özellikleri: hiperkeratoz, epidermal atrofi, epidermal bazal hücre tabakasının dejenerasyonu, dermo-epidermal bileşkede, perivasküler alanlarda ve perifolliküler alanlarda mononükleer hücre infiltratlarının bulunması, bazal membran kalınlaşması ve melanin pigment artışını içerir (52–54).

Non spesifik lezyonlara örnek olarak livedo retikularis, ürtiker, eritem, Raynaud's fenomeni, skar bırakmayan alopesi, sklerodaktili, romatoid nodüller, bacak ülserleri, eritema multiforme verilebilir (54–56).

Lupus spesifik cilt lezyonlarının 3 subtipi vardır: akut kutanöz lupus,(ACLE) subakut kutanöz lupus (SCLE) ve kronik kutanöz lupus (CCLE). ACLE hemen her zaman aktif

lupus hastalığında görülür (54). ACLE, SLE hastalarının %30-50 sinde meydana gelen yaygın ya da lokalize, eritematöz, endurasyonlu leyonlar olup SLE hastalarında %30-70 oranında görülen malar rash bu lezyonlara dahil edilmektedir (54,55).

Fotosensitivite SCLE içinde değerlendirilmektedir (54). SCLE ilaçlara bağlı olarak da gelişebilmektedir (57).

CCLE, lupus hastalarının %15-20 sinde görülür. Diskoid Lupus Eritematozus (DLE), kutanöz lupusun en yaygın formudur. CCLE içinde klasifiye edilir. (54). Diğer nadir formlar hipertrofik DLE, Lupus Profundus (Lupus Pannikülit), Lupus Tumidus ve Chilblain Lupus'tur (54).

SLE hastalarının mukozal tutulum prevalansı %9 ile 45 arasında değişebilmekte olup akut ülserasyon ya da kronik mukozal plaklar şeklinde görülebirlirler (58). Klasik olarak merkezi beyaz, iyi sınırlı, eritemli, erozyone alanlardır. Tipik olarak sert damakta oluşmakla beraber da az diş eti, yanak, dudak mukozasında ortaya çıkabilirler (59).

SLE'de nazal mukoza tutulumu yeterince araştırılmamış bir alandır. İskemi, lokal vazospazm, artmış kan viskozitesi ve immun kompleks birikimi varsayılan etiyolojiler arasındadır. Nazal perforasyon, hemoptizi gibi çeşitli komplikasyonlar bildirilmiştir (60,61). Yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesi ile nazal- mukozal anormallikler arasında anlamlı ilişki görülmüştür (61).

Alopesi, SLE cilt tutulumunun en yaygın belirtilerindendir. Skar bırakmayabilir ya da DLE'de olduğu gibi skar bırakabilir (62). Skar bırakmayan alopesi, diffüz tip, yama tarzı ya da lupus saçları olarak sınıflandırılmaktadır. Alopesi prevalansı gözden kaçmış olabileceği gibi SLE hastalarında %17,3 ile %85,2 arasında değişmektedir (62,63).

2.4.4. Vaskülit

SLE hastalarında vaskülit prevalansı %11 ile 36 arasında değişmektedir. En sık görülen şekli küçük damar tutulumu olup kendini cilt lezyonları ile ortaya çıkarabilirken; orta ve büyük damar tutulumu durumunda mezenterik vaskülit, pulmoner hemoraji, mononöritis multipleks gibi hayatı tehdit eden sonuçlar ortaya çıkabilmektedir (64,65).

2.4.5. Kardiovasküler Sistem Bulguları

Lupus hastalarında sigara, dislipidemi, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, santral obezite gibi kardiovasküler risk faktörlerinin yaygın olduğu bildirilirken, bu durum yüksek iskemik olay oranlarını tam olarak açıklayamamaktadır. Bu artan risk hastalığın kendisine özgü faktörler, hastalık süresi, aktivitesi, ilaçlar, psikososyal faktörler, genetik değişiklikler ve immünolojik mekanizmalarla açıklanmaktadır (66–68). SLE tanılı genç kadınlarda myokard enfarktüsü riski, benzer yaş dağılımına sahip sağlıklı kadınlara kıyasla 50 kat daha yüksek bulunmuştur (66).

Perikardit, SLE'nin en yaygın kardiyak bulgusudur; daha az sıklıkta kapak hastalıkları ya da myokardit görülebilmektedir (69,70). SLE hastalarının %25'i hastalık seyri sırasında semptomatik perikardit geliştirirler (70). Lupus perikarditi olan hastalarda tipik olarak taşikardi, substernal pozisyonel ağrı, nefes darlığı görülür (70). Kardiyak tamponat ise nadir görülür. Perikarditi olan hastalardan alınan perikardial sıvı tipik olarak nötrofil ağırlıklı enflamatuvar eksüda karakterindedir (70).

SLE'de kardiyomyopati myokardite sekonder görülebileceği gibi, koroner arter hastalığı sonucunda da görülebilir ve kendini global hipokinezi olarak gösterir. Etiyolojisi multifaktöriyel olup, bozulmuş kontraktilite, hastalık aktivitesi, eşzamanlı enfeksiyonlar, üremi ya da arteriyel hipertansiyon, tromboz gibi faktörler yer almaktadır (69,70). Hidroksiklorokin kullanımına sekonder kardiyomyopati de rapor edilmiştir; ancak bu durum SLE için reçete edilen dozlarda nadirdir (70).

Kapak tutulumu SLE hastalarının yaklaşık %50'sinde tespit edilmiş olup, en sık kapak kalınlaşması (%51) ve vejetasyonlar (%43) görülürken, mitral kapak yetmezliği (%19), aort (%6) ve triküspit (%3) kapak tutulumu, kapak darlıkları (%4) da görülmektedir (68). SLE'nin en karakteristik valvülopatisi esas olarak sol kalp kapakçıklarını etkileyen Libman Sacks Endokarditi'dir. Sıklığı %11-74 arasında değişmektedir. Enfeksiyöz olmayan, verrüköz, vejetatif bir endokardit olup, histolojik olarak mononükleer hücre infiltrasyonu, fibrin ve immunkompleks birikimlerinden oluşur (68–70).

2.4.6. Pulmoner Sistem Bulguları

SLE hastaları hastalıklarının seyri boyunca %20 ile 90 oranında solunum sistemi tutulumu gösterirler (71). SLE gelişimi için kadın/erkek oranı 9/1 olmasına rağmen akciğer tutulumu erkeklerde daha yaygındır (72). SLE'nin en yaygın akciğer tutulumu plörit

şeklinde olup hastaların %77,8'inde görülmektedir. SLE'nin akciğer bulguları; akciğer parankim tutulumu (interstisyel akciğer hastalığı, akut pnömoni vs.), plevra tutulumu (plörezi, plevral efüzyon vs.), pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli şeklinde olabilmektedir. Ayrıca lupus tedavisinde kullanılan immunsupresif tedaviler solunum enfeksiyonu riskini artırmaktadırlar (71,72).

Hastalar nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı gibi semptomlarla başvurabilecekleri gibi, bazı hastalarda solunum bozukluğu asemptomatik olup sadece görüntüleme ya da solunum fonksiyon testleri ile tesadüfen saptanabilirler (71).

Tablo 2: SLE'nin En Yaygın Pulmoner Belirtileri (72)

Plevra	• Plevral Efüzyon • Plörezi
Parankim	• Akut Lupus Pnömonisi • Akut Respiratuvar Distres Sendromu • Diffüz Alveolar Hemoraji • Kronik İnterstisyel Pnömoni • Diyafragma Disfonksiyonu/ Küçülen Akciğer Sendromu
Vasküler Tutulum	• Akut Reversibl Hipoksemi • Pulmoner Emboli/Tromboembolik Hastalık • Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
Hava Yolu Hastalığı	• Obstruktif Akciğer Hastalığı • Üst Solunum Yolu Hastalığı

2.4.7. Hematolojik Bulgular

SLE hastalarında hematolojik tutulum oldukça sık görülmektedir. En yaygın görülen tutulum şekli anemi olup, SLE hastalarında aneminin farklı etyolojileri vardır. İmmun ve non immun olmak üzere 2'ye ayrılmakta olup, kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi (nutrisionel ya da kan kaybına sekonder), renal yetmezliğe sekonder anemi, ilaç ilişkili ya da otoimmün hemolitik anemi şeklinde olabilir (73–75).

Tablo 3: SLE Hastalarında Aneminin Ana Nedenleri (74)

Kronik hastalık anemisi
Demir eksikliği anemisi Kan kaybı (Gastrointestinal hemoraji, menoraji) Beslenme eksiklikleri
Otoimmün hemolitik anemi
Mikroanjiopatik hemolitik anemi
Pure red cell aplasia(hipoplastik anemi)
Aneminin diğer sebepleri (B12, folat eksikliği, pernizyöz anemi, iatrojenik, pansitopeni...)

Otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni ile birlikte ya da trombositopenisiz görülebilmekte olup SLE hastalarının %10'unda görülmektedir. Bu hastalarda yüksek retikülosit sayısı ile birlikte hemoliz mevcut olup, haptoglobulin düşüklüğü, indirekt bilirubin yüksekliği, LDH yüksekliği ve pozitif direkt coombs testi mevcuttur (73).

Lökopeni ve lenfopeni, lupus hastalarında oldukça sık görülen hematolojik bozuklular olup, lökopeni (lökosit sayısı en az bir kez $<4000/\text{mm}^3$) ve lenfopeni (lenfosit sayısı en az 1 kez $<1000/\text{mm}^3$) 2012 SLE sınıflama kriterleri olan SLICC kriterlerinin bir parçasıdır (74). Lökopeni, SLE hastalarında %20-81 oranında görülmekte olup, derecesi hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilmektedir (76).

Nötropeni, SLE hastalarında %20-50 oranında görülebilen bir diğer hematolojik bozukluktur (mutlak nötrofil sayısı $<1500/\text{mm}^3$). Hastalık aktivitesi ya da ilaç toksisitesi nötropenin nedenleri arasındadır. Trombositopeni, SLE hastalarının %10-25'inde görülmektedir ve trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ 'ün altında olması trombositopeni olarak tanımlanmaktadır (75). Yapılan çalışmalar trombositopenisi olan SLE hastalarının olmayanlara göre daha yüksek böbrek hastalığı riski, daha yüksek Systemic Lupus International Collaborative Clinics skorları ve daha yüksek mortalite oranlarına sahip olduklarını göstermiştir (75). Trombositlerin yıkımının artması, anti-trombosit antikorlarının varlığı en olası patojenik mekanizmalardır (76). Trombotik trombositopenik purpura da SLE hastalarında görülebilmekle beraber nadirdir. Hemolitik anemi, periferik yaymada şistositler ve trombositopeni ile karakterizedir (75). SLE ile birlikte trombositopeni, mikro-anjiopatik hemolitik anemi, ateş, nörolojik semptomlar ve böbrek

tutulumu birlikteliğinde oluşan trombotik mikro-anjiopatik hemolitik anemi de bildirilmiştir (76).

Evans Sendromu, otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopeninin birlikte bulunması ile karakterizedir. Bazen nötropeni de duruma eşlik eder ve immünpansitopeni olarak adlandırılır. Sendrom, eritrositlere, trombositlere bazen de nötrofillere yönelik otoantikordlardan kaynaklanır (75).

SLE hastalarının azatiyopürin, metoteksat ile daha nadir olarak da mikofenolat mofetil, hidroksiklorokin, siklosporin ile olan tedavisi lökopeni ve trombositopeni nedeniyle zorlaşabilmektedir (76).

Hızlı gelişen sitopeni durumlarında makrofaj aktivasyon sendromu mutlaka düşünülmelidir (76).

2.4.8. Nöropsikiyatrik Bulgular

SLE santral sinir sistemini ve periferik sinir sistemini etkileyebilmektedir. Nöropsikiyatrik lupus prevalansı SLE hastalarının %14 ile 80'i arasında değişmektedir (77). Nöropsikiyatrik lupus SLE'nin yaşam kalitesini, morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde etkileyen ciddi bir komplikasyonudur (78). Fokal ya da fokal olmayan nörolojik defisitler oluşturabilir. Fokal nörolojik defisitler ağırlıklı olarak antifosfolipid antikorlarından kaynaklanan tromboembolik olaylardır. Nonfokal tutulum mekanizması ise komplekstir ve mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (79).

Nöropsikiyatrik lupus oluşumunda 2 farklı patofizyolojik mekanizmanın rol aldığı düşünülmektedir: 1) proinflamatuvar veya otoimmün aracılıklı nedenler, 2) vasküler oklüzyon, mikroanjiopati veya hemoraji ilişkili trombotik- iskemik olaylar (78).

Tablo 4: ACR’ye Göre Nöropsikiyatrik Sendromlar (78)

	Santral Sinir Sistemi	Periferik Sinir Sistemi
Nörolojik Sendromlar	Aseptik menenjit Serebrovasküler hastalık Demyelizan sendrom Baş ağrısı Hareket bozukluğu Myelopati Nöbet bozuklukları	Guillain-Barre Otonom bozukluk Mononöropati (single/multipleks) Myastenia Gravis Kranial nöropati Pleksopati Polinöropati
Psikiyatrik Sendromlar	Akut konfüzyon Anksiyete bozukluğu Kognitif disfonksiyon Duygudurum bozukluğu Psikoz	

Bilişsel işlev bozukluğu, akut konfüzyon, psikoz, serebrovasküler hastalık, demiyelinizan sendrom, polinöropati, nöropsikiyatrik lupus için daha tipikken, duygudurum bozukluğu (özellikle mani) ve anksiyete SLE için tipik değildir (80).

Baş ağrısı, SLE hastalarında yaygın fakat non-spesifik bir semptomdur. Genel popülasyonda gerilim tipi baş ağrısı en sık görülen şekli olmakla birlikte SLE hastalarında migren prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (81).

Kognitif disfonksiyon, daha çok dikkat dağınıklığı, yavaş düşünce hızı ve bellek bozukluğu ile kendini göstermekte olup anti-fosfolipid antikorlarının varlığı, steroid kullanımı, diyabet ve düşük eğitim düzeyi ile ilişkilidir (81).

Epilepsi, SLE hastalarının %12-22’sinde görülür ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Serebrovasküler olaylar arasında en yaygın olanı iskemik inme olup, SLE hastalarında genel popülasyona kıyasla iskemik inme riskinde iki, intraserebral inme riskinde üç, subaraknoid kanama riskinde dört kat artış vardır (81).

SLE'li hastaların nörolojik değerlendirilmesinde MR kullanılmakta olup altın standarttır; ancak nöropsikiyatrik lupus hastalarının yaklaşık %50'sinde görüntülemeye patoloji saptanmamaktadır (79).

SLE hastalarında duygudurum değişiklikleri, psikozlar (sanrılar veya halüsinasyonlar dahil), bilişsel işlev bozuklukları, akut konfüzyon, diğer düşünce işleme bozuklukları kortikosteroid tedavisi ile de görülebilmektedir (80).

Parkinsonizm, myoklonus, distoni gibi hareket bozuklukları SLE'de oldukça nadirdir (81). SLE hastalarının periferik sinir sistemi tutulum sıklığı ise %2-3 arasında değişmektedir. EMG, periferik sinir sistemi tutulumunu göstermek için kullanılmaktadır. Hafif distal simetrik aksonal duysal veya sensorimotor nöropati, periferik tutulumun en yaygın alt tipidir; mononöropatiler ikinci en yaygın tutulum şeklidir. Mononöritis multipleks SLE hastalarının %33'ünde bulunur (81).

2.4.9. Böbrek Tutulumu

Lupus Nefriti (LN), SLE hastalığının en ciddi organ tutulumlarından olup bir glomerulonefrit çeşididir. SLE nefriti olan hastaların %5-20'si SLE tanısı aldıktan sonraki 10 yıl içinde son dönem böbrek hastası olurlar. LN'nin erken ve doğru teşhisi ile tedaviye erken başlanması, SLE hastalarında hayati öneme sahiptir (82).

LN, böbrek tutulumunun belirtilerine ve şiddetine göre histolojik olarak 6 farklı sınıfa ayrılmıştır (82).

Tablo 5: Lupus Nefritinin Histopatolojik Klasifikasyonu (83)

Sınıf I: Minimal Mezenjial Lupus Nefriti	IM: Normal glomeruller IF, EM: Mezenjial immun kompleksler
Sınıf II: Mezenjial Proliferatif Lupus Nefriti	IM: Mezenjial hipersellülarite ve mezenjial immun depozitler, mezenjial matriks genişlemesi
Sınıf III: Fokal Lupus Nefriti A: Aktif lezyonlar A/C: Aktif ve kronik lezyonlar C: Kronik lezyonlar	Aktif veya inaktif fokal, segmental veya global, endo-ekstrakapiller glomerulonefrit, glomerullerin <%50'sini içeren, tipik olarak fokal subendotelyal immun birikimler mevcut, mezenjial değişiklikler içerebilir veya içermeyebilir
Sınıf IV: Diffüz Lupus Nefriti Diffüz Segmental veya Global A: Aktif lezyonlar A/C: Aktif ve kronik lezyonlar C: Kronik lezyonlar	Glomerullerin $\geq$ %50'sinde aktif veya inaktif segmental veya global, endo veya ekstrakapiller, tipik olarak diffüz subendotelyal immun depozitler izlenir, mezenjial değişiklikler içerebilir veya içermeyebilir
Sınıf V: Membranöz Lupus Nefriti	Global veya segmental subepitelyal immun birikimler veya IM'de onların morfolojik sekelleri izlenir. Sınıf III ve sınıf IV LN kombinasyonları şeklinde de ortaya çıkabilir. Mikroskopide ileri skleroz görülür.
Sınıf VI: İleri Sklerozan Lupus Nefriti	Glomerullerin $\geq$ %90'ında skleroz izlenen ve rezidüel aktivitenin görülmediği LN

IM: Işık mikroskopu, EM: Elektron mikroskopu, ECM: Ekstrasellüler matriks, GBM: Glomeruler bazal membran, IF: İmmunfloresan, LN: Lupus nefriti

LN, ACR tarafından kalıcı proteinüri ve idrar sedimentinde anormallikler görülmesi olarak tanımlanmıştır. LN için en önemli ilişki PDGF reseptör A geni ve sodyum bağımlı glukoz kotransporter SLC5A11 arasında tanımlanmıştır. LN'de PDGF, böbrek hücresi proliferasyonuna, matriks birikimine ve intrarenal inflamasyona aracılık edebilmektedir. SLC gen ailesi, kronik böbrek hastalığı ile ilişkilendirilmiş olup SLC5A11'deki varyantları proksimal tübülde myo-inositol absorpsiyonunda etkili olup serumda myo-inositol

azalmasına, idrarda ise artmasına aracılık edebilmektedir. İnositol regülasyonu ile SLC5A11, programlanmış hücre ölümü yoluyla ya da TNF- α yolakları yoluyla apoptoza aracılık edebilir (84).

LN'de, nötrofil ilişkili genlerin ekspresyonunda artış, nötrofil artışından önce interferon ve plazmoblast ilişkili genlerde ve proenflamatuvar sitokinlerde de artış görülmüştür (84). Plazma hücrelerinin ve B hücrelerinin hiperaktivitesi de SLE'de son zamanlarda patogeneizde aydınlatılmıştır. B hücre toleransının kendi antijenlerine karşı kaybı ve sonraki otoimmün yanıtlar dolaşan immün komplekslerin birikimine yol açar. İmmunkomplekslerin boyutu, yükü, lokal hemodinamik faktörler ve mezenjium temizleme mekanizmaları, immunkomplekslerin glomerul içinde nerede lokalize olduğunu etkiler. Renal disfonksiyonun nedeni, otoantikorların immunkompleks şeklinde renal birikimidir. Bu durum, kompleman sisteminin aktivasyonuna ve ardından sitokinlerin salınmasında neden olarak böbrek hasarına yol açar. Ayrıca çalışmalar, anti-DNA antikorlarının mezenjial hücrelere doğrudan bağlanmasının hücresel proliferasyona ve enflamatuvar yanıtta neden olduğunu göstermiştir. C1q'ya karşı otoantikorlar da izole edilmiştir. Bu otoantikorlar, apoptoz ve immunkomplekslerden oluşan hücresel debrisin temizlenmesinde kusur oluşmasına neden olur. Kalıntıların yeterince uzaklaştırılamaması da, otoantikor oluşumunu daha da artırmaktadır (83,85).

LN'nin klinik bulguları genellikle belirsiz olup tanısı fizik muayenenin aksine idrarın incelenmesi ile koyulacaktır. Bu nedenle SLE'li tüm hastalar, böbrek hastalığı semptomları olmasa bile ilk tanıda ve sonrasında en az yılda 1 kez böbrek tutulumu açısından değerlendirilmelidir. Ayrıca SLE alevlenmesi durumunda da hastalar LN açısından değerlendirilmelidirler. Değerlendirmede idrar analiz edilmeli, böbrek fonksiyon değerleri incelenmelidir. Renal tutulumdan şüpheleniliyorsa böbrek biyopsisi planlanmalıdır. Diğer klinik anormallikler olsun ya da olmasın proteinüri >500 mg/gün ise, herhangi başka bir sebeple açıklanamayan bozulmuş böbrek fonksiyon testleri ile birlikte, herhangi bir düzeyde proteinüri ya da hematüri varsa böbrek biyopsisi yapılması önerilmektedir (82,84).

Tablo 6: Lupus Nefritli Hastalarda Klinik Belirtilerin Prevalansı (84)

Klinik Belirti	Yaklaşık Prevalans, %
Proteinüri	100
Nefrotik düzeyde proteinüri/ Nefrotik sendrom	50
Mikroskopik hematüri	80
Makroskopik hematüri	<5
Eritrosit silendirleri	30
Diğer silendirler	30
Böbrek yetmezliği	60
Böbrek fonksiyonunda hızlı düşüş	15
Hipertansiyon	30
Tübüler anormaliler	70

LN'de renal biyopside immunfloresans ile full house tipi boyanma, yoğun C1q birikimi, ekstraglomerular depozitler, kombine subendotelyal ve subepitelyal birikimler ile endotelyal tübüloretiküler inklüzyonlar görülmektedir (86).

LN, SLE hastalığının başlıca komplikasyonlarından biri olup insidansı popülasyonlar arasında büyük ölçüde değişmektedir. Yıllar içinde immunpatogenezin daha iyi anlaşılmasıyla etkili terapötik kararlar verilebilmiş ve son dönem böbrek hastalığına geçiş azalmıştır. İnflamasyonun azaltılması ve doku hasarının önlenmesi için doğrudan spesifik hücrelere, otoantikörlere, sitokin ve kemokinlere yönelik tedaviler hastalığın tedavisi için umut vericidir (83).

2.4.10. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

SLE gastrointestinal sistemi de etkileyebilen multisistemik bir hastalıktır. Diğer otoimmün hastalıkların aksine SLE'de gastrointestinal tutulum daha nadirdir. Gastrointestinal semptomlar SLE hastalarının %50'sinde ortaya çıkabilmektedir (87,88).

Bulantı, kusma ve iştahsızlık en sık görülen belirtilerdir. Bazen karın ağrısı, ishal, abdominal distansiyon, SLE komplikasyonu olarak, enfeksiyonlar nedeniyle ya da tedavi komplikasyonu olarak ortaya çıkabilmektedir (87,88). Lupus hastalarının %21-71 kadarında özofageal dismotilite mevcuttur. Bu hastalarda mide yanması ve regürjitasyon

görlür. Myopati ile komplike hale gelen lupus, larenks, farenks ve üst özofagus iskelet kaslarının tutulmasından kaynaklanan ses kısıklığı ve disfajiye neden olabilir (89).

Lupusta görülen mezenterik vaskülitte, ince bağırsakların arteriol ve venülleri tutulur. Tedavi edilmezse bağırsak duvarında iskemi, nekroz ve perforasyon gelişebilir. Mezenter vaskülitin altta yatan nedeni bilinmemekte olup mortaliteyi önemli ölçüde artırmaktadır. Anti fosfolipid antikorlarındaki artış, tromboz insidansı ve sistemik hastalık aktivitesinin SLE’de mezenterik vaskülit ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kan damarlarının inflamasyonu ile immün komplekslerin birikimi, endotel hücresinin ve trombositlerin aktivasyonuna neden olur. En çok jejunum ve ileum tutulumu görülmektedir. Makroskopik incelemede enfarktüsle birlikte olan ya da olmayan ödematöz, hiperemik ve iskemik bağırsak duvarı görülmektedir. Mikroskopi ise nekrotizan vaskülit ile uyumlu olup, submukozal ve musküler tabakanın infiltrasyonu ve panmural baskın eozinofilik, nötrofilik veya miks infiltrat görünümündedir (88–90).

İntestinal psödoobstruksiyon, lupus hastalığının nadir bir komplikasyonu olup mekanik bir neden olmaksızın bağırsağın yeterli itme gücünün olmaması durumudur. Patolojisinde visseral düz kas hasarına yol açan intestinal vaskülit görülmüştür. Bu tutulum düz kasın yanında enterik sinirleri de etkilemektedir. Böylece visseral otonom sinir sistemi işlev bozukluğu da oluşur ve gastrointestinal motilite bozulur. Ana tutulum alanları özofagus alt üçte birlik kısmı ile antrum ve duodenumdur (88,89).

SLE’de hipoalbüminemi genellikle nefrotik sendroma atfedilse de bağırsak kayıpları da göz önünde tutulmalıdır. Protein kaybettiren enteropati, gastrointestinal kanaldan aşırı protein kaybına bağlı olarak hipoalbüminemi, ishal, ödem ve hiperkolesterolemi ile seyretmektedir (88,89).

SLE hepatik tutulumu genellikle subklinikdir. Anlamlı karaciğer disfonksiyonu hepatotoksik ilaçlar ile tedavi, hepatosteatoz, otoimmün hepatit ile lupus birlikteliği ya da viral hepatit gibi nedenlerden kaynaklanabilmektedir (91).

Akut pankreatit SLE’nin nadir bir komplikasyonudur. Prevalansı %0,7 ile 4 arasında değişmektedir. Doku nekrozuna yol açan vaskülit, pankreatik arter-arteriollerin antifosfolipid ilişkili trombozu ve pankreas arterlerinin duvarlarında immunkompleks birikimi ile intimal kalınlaşma olası patofizyolojik nedenlerdir (88).

Primer lupus peritoniti nadirdir ve asit olmadan da görülebilir. Klinik belirtiler immunsupresif tedavi ile maskelenebilse de, lupus alevlenmesi sırasında abdominal ağrı ile de kendini gösterebilir. Asit sıvısı steril olmakla birlikte sıvıda ANA ve ds-DNA pozitif olup kompleman düzeyi düşük olabilir (89).

2.4.11. Göz Bulguları

SLE gözü, optik siniri, merkezi sinir sisteminde görme ilişkili alanları ve oküler adneksleri etkileyebilir (92). Oküler tutulum aktif SLE'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülmektedir. Keratokonjonktivitis sikka, episklerit, sklerit ve lupus retinopatisi en sık görülen tutulum şekilleridir. İskemik retinal ve koroidal vaskülit de görülebilmekte olup koroidal vaskülit, seröz retina dekolmanı olarak kliniğe yansıyabilir ve aktif sistemik hastalık varlığına işaret edebilmekte olup görme kaybı ile sonuçlanabilirler (93).

Retina, SLE hastalarında yaygın bir tutulum bölgesidir. SLE ilişkili retinal mikroanjiopatinin, immun kompleks aracılı vasküler hasar ve mikrovasküler trombozdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Anti fosfolipid antikorları önemli rol oynamaktadırlar. Lupus hastalığında retinada pamuk atılmış tarzda eksudalar ve intraretinal hemorajiler görülebilmektedir. Diğer retina belirtileri arasında mikroanevrizmalar, vasküler tortiyosite, arteriolar daralma, retina ödemi veya eksudalar görülebilmektedir. Floresan anjiyografi, hastaların değerlendirilmesine yardımcı olabilir (92).

Hastaların tedavisinde kullanılan glukokortikoidler nedeniyle korkikosteroid ilişkili katarakt, oküler hipertansiyon ya da glokom gelişimi görülebilmektedir. Hidroksiklorokin kaynaklı vorteks keratopati ve toksik makulopati de nadiren meydana gelebilmektedir (93).

2.5. Sınıflama Kriterleri

ACR (American College of Rheumatology), 1982'de bir dizi sınıflandırma kriteri önermiştir. Bu kriterler 1997 de revize edilmiştir. Daha sonraki bilimsel gelişmelerle özellikle erken dönemdeki SLE hastalarında bu kriterlerin tanı koymada sınırlı kaldığı görülmüş olup 2012 de oluşturulan The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) kriterleri ile tanı duyarlılığı önemli ölçüde artırılmıştır (5). SLE'nin daha iyi anlaşılmasına paralel olarak, sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesi alanında da ilerlemeler görülmüştür ve böylece 2019 EULAR / ACR SLE sınıflandırma kriterleri tasarlanmıştır (5). Biz bu çalışmamızda yeterli hasta sayısına ulaşabilmek adına 2012

yılında SLE hastalarının tanısında kullanılan SLICC kriterleri ile SLE tanısı alan hastaları çalışmamıza dâhil ettik.

Tablo 7: SLICC Sınıflama Sisteminde Kullanılan Klinik ve İmmünolojik Kriterler (94)

Klinik Kriterler	İmmünolojik Kriterler
• Akut kutanöz lupus • Kronik kutanöz lupus • Oral ülser • Skar bırakmayan alopesi • Sinovit veya eklemlerde hassasiyet ve en az 30 dakika sabah tutukluğu • Serözit • Renal bulgular • Nörolojik bulgular • Hemolitik anemi • Lökopeni ($<4000/\text{mm}^3$) / Lenfopeni ($<1000/\text{mm}^3$) • Trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$)	• ANA • Anti-dsDNA • Anti-Sm • Aşağıdakilerden herhangi biri ile belirlendiği üzere anti-fosfolipid antikor pozitifliği: ✓ Lupus antikoagülan pozitifliği ✓ Yanlış pozitif RPR ✓ Anti-kardiyolipin antikor pozitifliği ✓ Anti-$\beta 2$-glikoprotein1 pozitifliği • Kompleman düzeyinin düşüklüğü (C3/C4/CH50) • Hemolitik anemi olmaksızın Direkt Coombs pozitifliği

Tablo 7: Tanı için ≥ 4 kriter, en az 1'i klinik, 1'i immünolojik ya da biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefritine ilaveten ANA veya anti-dsDNA pozitifliği

2.6. Aktivasyon İndeksleri

SLE hastalığının birçok aktivite indeksi vardır. Hastalık aktivite indeksleri organa özgü olanlar ve global indeksler olarak ayrılır. SLEDAİ, SLAM, ECLAM, son olarak da BILAG, CLASI ve böbrek aktivite skoru belirlenmiştir. BILAG, kapsamlı bir ölçüm sunmaktadır. Her ölçüm indeksinin kendine gör zayıf ve güçlü yönleri vardır. Son klinik çalışmalarda SLEDAİ, BILAG ve bunların SRI ve BICLA gibi kombinasyonları kullanılarak değerlendirme yapılmaktadır (95,96).

PGA, kendi başına bir aktivite indeksi olmamasına rağmen, hastalık aktivite belirteçlerinden biridir. En kapsamlı hastalık aktivite belirteci olabilir. SLEDAI ve BILAG tarafından değerlendirilmeyen ‘yorgunluk ‘ PGA tarafından değerlendirmeye alınmaktadır.

BICLA, ilk olarak anti-CD22 antikoru Epratuzumab’ın klinik denemesinde kullanılmıştır. SRI ve BICLA benzer aktivite indeksleridir, ancak SRI SLEDAI’de, BICLA ise BILAG’da daha ağırdır (95).

LLDAS, bir aktivite indeksi değildir fakat yine de hastaları değerlendirirken kullanılmaktadır. Hastalık aktivitesi ve immunsupresif ilaç kullanımı ile ilgili parametreler içermektedir (95).

2.7. Laboratuvar Bulguları

Hastaların başvurularında dikkatli sistem sorgulaması ardından ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Yapılacak başlıca laboratuvar tetkikleri; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C- reaktif protein (CRP), kreatinin klirensi, tam idrar tahlili, spot ya da 24 saatlik idrarda protein miktarı olmalıdır. Ayrıca sistem tutulumlarına, hastanın klinik bulgularına ya da ilaç toksisitesine göre gerekli tetkikler eklenmelidir.

Bir SLE hastasının rutin tahlilleri içerisinde bir inflamasyon belirteci olan CRP genellikle yükselmez. SLE hastasında yüksek CRP görülmesi, bakteriyel enfeksiyon şüphesi uyandırmalıdır. Aktif serözit, artrit veya myoziti olan hastalarda da CRP seviyeleri yüksek bulunabilir (97).

Sedimentasyon hızının aktif SLE’de yükseldiği ve uzun süre yüksek kaldığı bilinmektedir. Sedimentasyon hızındaki artış, serum proteinlerindeki değişikliklerden ya da eritrositlerdeki değişikliklerden kaynaklanabilmektedir. Örneğin hipergammaglobulinemi, monoklonal gammopatiler ya da yüksek fibrinojen seviyeleri sedimentasyon hızında artışa neden olabilmektedir (97).

Prokalsitonin, sepsisemi, pnömoni gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonların bir belirteci olduğu gibi aktif SLE hastalarında enfeksiyon yokluğunda da artabilmektedir (97).

Düşük hemoglobin seviyeleri aktif lupusu olan hastalarda sık görülür. Ferritin seviyesi de bir akut faz reaktanı olması nedeniyle aktif SLE olan hastalarda yükselebilmektedir (97). Lökopeni ve lenfopeni SLE hastalarında görülebilmekle beraber

lökopeni derecesi hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilmektedir (76).SLE hastalarında trombositopeni tam kan sayımında saptanabilecek olan bir diğer patolojik bulgudur (75).

Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS), SLE hastalarında nadir de olsa görülebilmektedir. MAS'ta en dikkat çekici özellikler yüksek ateş, nörolojik semptomlar (konfüzyon, nöbetler), nötropeni (özellikle $<1000/\text{mm}^3$) ve AST, LDH, Ferritin, Prokalsitonin seviyelerinde önemli artışlar olmasıdır (98).

SLE tanılı hastalarda anemi, yüksek retikülosit sayısı ile birlikte mevcut hemoliz, haptoglobulin düzey düşüklüğü, indirekt bilirubin yüksekliği, LDH ve direkt Coombs pozitifliğinde otoimmün hemolitik anemi mutlaka akla gelmelidir (73). Hemolitik anemi ile birlikte periferik yaymada şistositler ve trombositopeni görüldüğünde Trombotik Trombositopenik Purpura ayırıcı tanıda düşünülmelidir (75).

Serum kreatinin değerinin yüksekliği, böbrek fonksiyon bozukluğuna işaret etmekte olup, idrar sedimenti incelenmeli, 24 saatlik idrar veya spot idrar tahlilinde protein artışı ya da hematüri açısından değerlendirme yapılarak renal tutulum hakkında bilgi edinilmelidir (83,86).

ANA pozitifliği, SLE hastalarına tanı koyulmasında çok önemlidir. ANA pozitifliği SLE için bir giriş kriteri olarak konumlandırılmakta olup hastanın klinik ve diğer serolojik bulguları ile korele olarak değerlendirilmelidir (99).

Anti-dsDNA antikoru, SLE hastalarında özellikle LN'de olmak üzere çok sayıda uç organ hasarına katkıda bulunmaktadır. Ayrıca anti-dsDNA antikorlarının serum seviyeleri hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermektedir (100). Kompleman seviyelerinin ölçümü de hastalık aktivitesi hakkında bilgi verir ve hipokomplementemi SLICC kriterlerinin bir parçasıdır. C1q, C1r, C1s gibi bileşenlerin eksiklikleri de SLE için yatkınlık yaratmaktadır fakat C3 ve C4 ölçümü en yaygın kullanılan tahlildir (97).

Anti-Smith antikoru SLE için oldukça spesifik bir antikor olmasına rağmen önemi net değildir. Hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmekte olup titresinin izlenmesi hastaların değerlendirilmesine yardımcı olabilir (101).

Anti- SS-A (anti-Ro)/ anti-SS-B (anti-La) antikorları, gebe SLE hastalarda özellikle önemli olup fetüste doğuştan kalp bloğu ya da neonatal lupus için risk oluşturmaktadır. Antifosfolipid antikorları ya da LN olan kadınlar da obstetrik komplikasyonlar açısından

yüksek riskli bir grup oluşturlar (102). U1RNP antikoru da nadiren maternal geçişle neonatal lupusa sebep olabilmektedir (103).

Anti- Ribozomal P antikoru, nöropsikiyatrik lupus, LN, lupoid hepatit ile ve daha yüksek SLEDAI skorları ile ilişkilendirilmiştir (104).

Antifosfolipid Sendromu (AFS), antifosfolipid antikoru varlığında, venöz-arteryal tromboz ve gebelik morbiditesinin ortaya çıkması ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. AFS, başta SLE olmak üzere diğer hastalıklarla ilişkili olabilir. SLE varlığında AFS'nin klinik spektrumu değişir. Hastalarda daha sık artrit, artralji, otoimmün hemolitik anemi, livedo retikularis, epilepsi, myokard infarktüsü, glomeruler tromboz gelişir. Antifosfolipid antikoru, Lupus antikoagülanı (LA), anti-kardiyolipin antikoru (aCL) ve anti-b2-glikoprotein1 (ab2-GPI) antikoru içerir (105). SLE hastalarında LA %15-34, aCL %12-44, ab2-GPI antikoru %10-19 pozitif saptanabilmektedir (106).

2.8. Tedavi

SLE'de tedavi, hastanın kliniğine, organ tutulumuna, hastalık aktivite durumuna, ilaç yan etkilerine ve eşlik eden hastalıklara göre değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir.

2.8.1. Koruyucu Önlemler ve Konservatif Yaklaşım

SLE'de ultraviyole ile tetiklenen apoptotik hücrelerin oluşumu ve klirensindeki anormallikler otoantijenlere önemli kaynak oluşturmaktadır (107). Bu nedenle hastalar doğrudan veya yansıyan güneş ışığına ve diğer ultraviyole ışığı kaynaklarına maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. SPF $\geq$ 55 olan güneş kremleri kullanmaları önerilir.

Beslenme faktörleri otoimmün hastalıkların epidemiyolojine katkıda bulunmaktadır. Diyet tedavisi, hem profilaktik etkileri hem de SLE hastalarında yandaş hastalıkları azaltmaya ve yaşam kalitesini iyileştirmeye katkısı nedeniyle önemli bir yaklaşımdır. SLE'li hastaların daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski altında olmaları, anemi ve düşük kemik mineral yoğunluğu riski nedeniyle beslenmeleri önemlidir. SLE hastalarının yarısından fazlasında kardiyovasküler hastalık risk faktörleri (obezite, hipertansiyon, dislipidemi) olması nedeniyle metabolik sendrom için daha dikkatli olunması gerekmektedir. Hastalığın enflamatuvar bulgularını, komorbiditeleri ve SLE tedavisinden

kaynaklanan komplikasyonları kontrol etmek için vitamin ve mineralden zengin besinler ve PUFA/MUFA açısından zengin diyet önerilmektedir (108).

SLE’de fiziksel hareketsizlik kardiyovasküler riski artırır ve kronik yorgunluk için önemli bir faktördür. Egzersiz, bir dizi romatizmal hastalığın (romatoid artrit, orteoartroz, ankilozan spondilit vs.) ve ilişkili yandaş hastalıkların yönetiminin önemli bir bileşenidir (109).

SLE hastalarına, immunsupresif tedavilerin uygulanmasından önce uygun aşılar yapılmalıdır. İnaktive aşılar güvenli olup, canlı aşılar immunsupresif ajan ve yüksek doz steroid alan hastalarda kontrendikedir (110).

Hastalık remisyon ve alevlenme durumlarıyla seyredebildiğinden yakın izlem ve idame tedavi gereklidir. Hastalar düzenli aralıklarla takip edilmelidirler.

2.8.2. Farmakolojik Tedaviler

SLE tedavisinde glukokortikoidler, antimalaryal ajanlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD’ler), immunsupresif ajanlar ve B hücresi hedefli biyolojik ajanlar dahil olmak üzere geniş bir ilaç yelpazesi kullanılmaktadır (111).

Nonsteroid Antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) :SLE hastalarının artrit, artralji, serözit, baş ağrısı gibi semptomlarının kontrolünde NSAİİ’ler kullanılmaktadır. NSAİİ’ler siklooksijenaz A’ya bağlanarak prostoglandin üretiminde hız kısıtlayıcı basamağı (COX-1 ve COX-2 enzimlerini) inhibe ederler. COX-1 vücutta her yerde bulunur ve renal topalayıcı tübüllerde, trombositlerde, endotel hücrelerinde, düz kaslarda ve mide mukozasında yüksek oranda exprese edilirken, COX-2 geni nöronlar, sinoviyositler ve düz kas hücreleri gibi sınırlı sayıda hücrede exprese edilirler. Selektif COX-2 inhibitörleri 1998’den beri kullanılmakta olup non selektif COX inhibitörlerinden daha düşük oranda gastroduodenal hasara sebep oldukları gözlemlenmiştir. NSAİİ tedavisinin en yaygın ve endişe verici yan etkisi ileri yaş, intravasküler hacim azalması veya önceden var olan böbrek yetmezliği gibi ek risk faktörleri olan hastalarda ortaya çıkan akut böbrek yetmezliğidir. NSAİİ kaynaklı aseptik menenjit nadirdir; ancak SLE’de daha sık görülür. Ön planda ibuprofen ilişkili olmakla beraber, bunu tolmetin, sundilak, naproksen ve diklofenak izlemektedir. Alerjik reaksiyonlar ve hepatotoksisite diğer yan etkileridir. Ayrıca tiyazid diüretikler ve loop diüretiklerle ilaç etkileşimine girerek bu

antihipertansiflerin etkinliğini azaltmaktadırlar. Warfarin ile alınma durumunda protrombin zamanını uzatabilirler. Gebelik durumunda kullanılmaları önerilmemektedir (112,113).

Kortikosteroidler: SLE'nin birçok semptom ve bulgusunda kullanılırlar. Özellikle majör organ tutulumu durumunda hayat kurtarıcı olabilirler. Artrit, serözit, myozit gibi hafif olgulardan LN, otoimmün hemolitik anemi, TTP, vaskülit gibi ağır seyirli olgulara kadar geniş bir kullanım alanı vardır. Kortikosteroidler inflamasyonu azaltmak için en etkili tedavilerden biridir; ancak uzun süreli kullanımı ciddi yan etkilere neden olabilir (114). Kronik idame tedavisi sırasında glukokortikoidler 7,5 mg/günden (prednizolon eşdeğeri) daha aza indirilmeli, mümkünse kesilmelidir. İmmunmodulator ajanların (metotreksat, azatioprin, mikofenolat) uygun şekilde başlatılması, glukokortikoidlerin azaltılmasını/kesilmesini hızlandırabilir (115).

Pulse steroid tedavisinin oral tedavi ile karşılaştırıldığında daha yüksek gücü ve daha hızlı etkisi olması nedeniyle, hızlı etkinin gerekli olduğu, şiddetli SLE belirtileri olan hastalarda endikedirler. Üç gün boyunca 125/250 mg/gün dozlarda metilprednizolon tedavisinin artrit, deri döküntüleri, perikardit gibi birçok orta dereceli lupus alevlenmesinin yanı sıra tekrarlayan ya da yanıt vermeyen hafif alevlenmeler için ideal olduğu düşünülmektedir. Şiddetli belirtileri olan aktif SLE hastalarına pulse steroid verilmekte olup, 2018'de Danza ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, şiddetli belirtilere sahip aktif SLE hastalarına 3 gün boyunca total olarak <1500 mg, 1500-3000 mg ve >3000 mg metilprednizolon verilmiş olup tam yanıt, parsiyel yanıt alınan ya da yanıt alınamayan dozlar arasında fark görülmemiştir. <1500 mg doz tedavi alan gruptaki hiçbir hasta enfeksiyona maruz kalmazken yüksek doz grubunda %9,1 oranında ciddi enfeksiyonlarla karşılaşmıştır (116).

Hastalara metilprednizolon pulse tedavisinin ardından steroid idame tedavisi olarak verilen 30 mg/günde kadar dozlarda prednizon tedavisinin, klasik 1 mg/kg/gün prednizondan daha etkili, hızlı ve güvenli olduğu görülmüştür (116).

Antimalaryal İlaçlar: Antimalaryaller, özellikle hidroksiklorokin (HCQ), SLE'de geniş bir yelpazede yararlı etkiler göstermektedir. Hastalık aktivitesi, verdiği hasar ve total steroid dozu antimalaryal kullanımı ile azalmaktadır. Lizozomlar asidik pH ile aktive olan bir dizi hidrolitik enzim içeren veziküllerdir. Lizozomlarda, alkilleştirici hidroksiklorokin

yüksek konsantrasyonları, 4,7-4,8 olan pH' ları 6'ya yükseltir. Bu alkilleşme lizozom fonksiyonlarını inhibe eder. Bu etki immunaktif hücrelerde de görülür ve fonksiyonlarının azalmasına neden olur (117).

SLE'de hızlanmış olan hücre yıkımı, parçalanmış ve ölmekte olan hücre artıklarının kan ve dokularda birikimine yol açar. Artmış hücre ölümü ve nükleik materyal birikimi ile birlikte aşırı interferon üretimi vardır. Endojen moleküllerin hücre dışına ekstraksiyonu, doğal bağışıklığın koruyucuları olan toll-like reseptörleri uyarır. HCQ, toll-like 7 ve 9 sinyali inhibe ederek doğal bağışıklığın aktivasyonuna engel olur (117).

Hidroksiklorokin tedavisi, antifosfolipid sendromunda azalmış tromboz riski ile ilişkilendirilmiştir. Aterosklerotik riski ve tip 2 diyabet riskini de azalttığı gösterilmiştir (114,117).

Başlangıç dozu günde 1 veya 2 kez 400 mg'dır. Terapötik etki birkaç hafta ya da ay sonra ortaya çıkabilmektedir. İdame tedavisi günde 200 ile 400 mg arasında değişmektedir (117). Hidroksiklorokin ana yan etkisi retina toksisitesidir. Bu komplikasyon nadirdir, ancak şiddetli olabilir ve bu nedenle düzenli tarama yapılması gerekmektedir (118). Yüksek doz ve uzun süreli hidroksiklorokin kullanımı, retinopati gelişiminin en önemli riskleridir (117).

İmmüsupresif ilaçlar: Metotreksat (MTX) ve Azatiyoprin (AZA), glukokortikoidler ve hidroksiklorokin tedavisi ile semptom kontrolü zayıf olan hastalarda ya da tek başına hidroksiklorokin yeterli olmadığı durumlarda düşünülmelidir. Yapılan çalışmalarda MTX'in AZA'dan daha güçlü olduğu görülmüştür (119). MTX 15-25 mg/hafta oral ya da subkutan olarak kullanılır, AZA ise günlük 2mg/kg kullanılmaktadır (120).

Mikofenolat mofetil (MMF), bir pürin sentez inhibitörüdür. Lenfosit proliferasyonunu ve aktive makrofajlardan nitrik oksit salınımını inhibe eder (114). Renal tutulumu olan ya da olmayan lupusta etkinliği olan güçlü bir ajandır. Nöropsikiyatrik lupusta etkisi yoktur. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ekstrarenal SLE'de, MMF'in remisyon sağlama ve alevlenmeleri azaltmada AZA'dan daha üstün olduğu görülmüştür. AZA ve MTX ile karşılaştırılınca daha yüksek maliyetlidir (119). MMF, oral yolla bölünmüş dozlarda 3gr/güne kadar verilebilmektedir (120).

Siklofosfamid (CYC), DNA'yı çapraz bağlayan, aktive lenfositlerin ölümüne neden olan ve glomerul için koruyucu olan bir alkilleyici ajandır (114). Organ tehdit eden hastalıkta (özellikle renal, kardiyopulmoner veya nöropsikiyatrik) ve sadece dirençli durumlarda kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir. Gonadotoksik etkileri nedeniyle doğurgan yaştaki kadın ve erkeklerde dikkatli kullanılmalıdır. Eşzamanlı olarak GnRH analoglarının kullanımı, premenapozal kadınlara önerilmekte olup, CYC tedavisi ile ilişkili yumurtalık rezervinin tükenmesini azaltır (119).

Son zamanlarda kalsinörin inhibitörlerinin, SLE nefriti ve böbrek dışı belirtilerini tedavide kullanmaya yönelik ilgi artmıştır. Tacrolimus'un LN'de ve böbrek dışı tutulumlarda, özellikle de hematolojik tutulumda etkili bir seçenek olabileceği gösterilmiştir. Renal tutulumu olan hastalarda siklosporin (CsA) tedavisinin etkili olduğu görülmüştür (121).

Yapılan bir çalışmada Sirolimus değerlendirilmiş olup, 12 aylık tedavi süresinin sonunda hastaların SLDAI ve BILAG hastalık aktivitesi azalmış, ayrıca hastalık aktivitesini kontrol etmek için kullanılan ortalama günlük metilprednizolon dozlarının azaldığı görülmüş (121).

Biyolojik ajanlar: SLE tedavisinde B hücrelerini hedefleyen ajanların yararları kanıtlanmıştır. Belimumab, devam eden hastalık alevlenmesi ya da sık alevlenme gibi tipik olarak birinci basamak tedavilere tam yanıt alınamaması durumlarında veya günlük glukokortikoid dozunun kabul edilebilir seviyelere indirilememesi durumunda (maksimum 7.5 mg/gün) extrarenal lupusta endikedir (119). Haftada 1, 10mg/kg şeklinde 4 hafta kullanılır (120). Rituximab (RTX), randomize kontrollü çalışmaların olumsuz sonuçları nedeniyle yalnızca diğer immunsupresif ajanlara veya Belimumab'a dirençli, şiddetli renal veya extrarenal (esas olarak hematolojik ve nöropsikiyatrik) hastalığı olan hastalarda veya bu ilaçlara kontrendikasyonu olan hastalarda kullanılmaktadır. Genel bir kural olarak SLE'ye eşlik eden otoimmün trombositopeni ve hemolitik anemi vakaları hariç, RTX uygulamasından önce birden fazla immunsupresif ilacın başarısız olması gerekir. LN'de RTX tipik olarak birinci basamak tedavilerin (CYC; MMF) başarısızlığını takiben veya nükseden hastalıkta kullanılır (119). Günde 2 kez 1 gr verilecek şekilde 14 günlük tedavi olarak uygulanır (120).

EMBODY 1 ve EMBODY 2 çalışmalarından alınan sonuçlara göre Epratuzumab'ın (B hücrelerinde bulunan CD22'ye yönelik insan kaynaklı monoklonal IgG antikoru) etkinliğinin doğrulanmamasına rağmen, yakın tarihli bir çalışmada SLE ilişkili Sjogren Sendromu'nda bu tedavi ile hastalık aktivitesinde azalma görülmüştür (121). IL-12 ve IL-23'ü hedefleyen bir monoklonal antikor olan Ustekinumab'ın etkinliği yapılan çalışmalarla değerlendirilmiş olup, enfeksiyonlar yaygın bir yan etki olarak görülmüştür. Uluslar arası, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada Baricitinib'in 4 mg'lık dozları ile tedavide aktif SLE hastalarının belirti ve semptomları önemli ölçüde iyileşmiştir (121).

Aldeslök'in (rekombinant insan IL-2), T regülatuvar hücreler üzerindeki etkisine yönelik yapılan bir çalışmada, 4 tedavi siklusundan sonra hastalık aktivite indekslerinin azaldığı, tedavi süresince ciddi hastalık alevlenmesinin olmadığı gözlemlendi. En sık görülen yan etki, %20 oranında görülen enjeksiyon bölgesinde gelişen reaksiyonlar oldu (122).

Diğer terapötik ajanlar: İnterferon-a kinoid, yardımcı taşıyıcı proteine bağlanmış inaktif rekombinant insan IFN-a2b'den oluşan immunoterapötik bir aşıdır. Kullanım amacı, aktif immunizasyon yoluyla IFN-a'ya karşı antikorları indüklemektir. Çalışmalarda İnterferon a-kinoid'in, anti IFN-a serum antikorlarını indükleyerek, IFN gen işaretini önemli ölçüde down regüle ettiği görülmüştür (122).

Plazmaferez ve terapötik plazma değişimi: Bu tekniklerin yaygın alveolar kanama dahil olmak üzere ciddi ve yaşamı tehdit eden SLE komplikasyonları olan hastalarda iyi bir tedavi seçeneği olduğu kanıtlanmıştır; bununla birlikte, optimal seans sayısı ve plazma değişim türü ile ilgili yapılan çalışmalar yetersizdir (123).

İVİG: Tedaviye rezistan sınıf III, IV, V LN'de etkilidir. Maliyet yüksekliği nedeniyle kullanımı sınırlıdır (124).

Transplantasyon: Bu strateji, geleneksel tedaviye yanıt vermeyen hastalarda değerlendirilmiştir. Hematopoetik kök hücre nakli veya multipotent mezenkimal kök hücre prosedürleri ile uzun süreli remisyon veya iyileşmenin sağlanması mümkündür (123).

2.9. Prognoz

SLE'nin prognozu, glukokortikoid tedavisinin yaygın kullanımı nedeniyle 1960'lardan beri dramatik şekilde iyileşmiştir. Günümüzde hastaların 5 yıllık hayatta kalma oranlarının %90'ın üzerinde olduğu, %50-70'inin 20 yıl yaşadığı bildirilmiştir.

Başlangıç yaşı göze alındığında, bu hayatta kalma oranları nispeten düşüktür. Japonya’da ve denizaşırı ülkelerde en yaygın ölüm nedeni enfeksiyonlardır; bu nedenle ön planda sorun glukokortikoidler, immunsupresif ilaçlar ve diğer uygun ilaçlar kullanılarak birincil hastalığın ve immunsupresif durumun uygun şekilde yönetilmesi ve daha az advers reaksiyona neden olan ilaçların geliştirilmesidir (125).

SLE’de yüksek hastalık aktivitesi, daha yüksek hastalık hasarı ve mortalite ile ilişkilidir. Yaş, hastalık süresi, hastanın diğer özellikleri (mevcut komorbid durumlar, klinik seyir, beslenme özellikleri, ilaç kullanım alışkanlıkları vs.), düşük sosyoekonomik durum, son dönem böbrek hastalığının varlığı mortaliteyi artıran önemli risk faktörleridir (126).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma tek merkezli, retrospektif, zaman sınırlamalı bir klinik çalışma olarak planlandı. Çalışmaya K.T.Ü Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İmmunoloji Bilim Dalı'nda 01.06.2012-01.06.2020 tarihleri arasında en az 1 yıl boyunca takip edilmiş olan Sistemik Lupus Eritematosus tanılı hastaların dâhil edilmesi kararı alındı. Çalışmaya 2012 yılında SLE hastalarının tanısında kullanılan SLICC(Systemic Lupus International Collaborating Clinics) kriterlerine göre SLE tanısı ile takip dilen, 18 yaşın üzerinde olup kendilerinden hemogram, biyokimya, otoimmün markerlar çalışılmış olan ve bilgilerine ulaşılabilen, en az 1 yıl boyunca takip edilmiş olan tüm hastaların dâhil edilmesi planlandı. Bu bağlamda çalışmaya belirtilen kriterlere uygun olarak SLE tanısı almış 239 hasta dâhil edilmiştir.

Çalışmaya alınan bütün hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra hastalık tanı yılı, takip süresi de kaydedildi. Hastaların oral-nazal mukoza tutulumu, alopesi durumu, cilt bulgularının varlığı, eklem bulguları, serözit varlığı, renal tutulumu, nörolojik tutulumu incelendi. Hastalık süresince gelişen lökopeni/lenfopeni, trombositopeni durumu hastaların hemogram değerlerine bakılarak incelendi. Hastaların direkt Coombs tetkikine bakılarak hastalar hemolitik anemi açısından değerlendirildi.

Hastaların IFA ile çalışılan ANA, IFA veya ELISA ile çalışılan anti-dsDNA, immunblot yöntemi ile çalışılan anti-Sm, RF, anti-CCP, anti-RNP-Sm, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-scl70, anti-Jo1, anti-nükleozom, anti-histon, anti-Ro52, anti-sentromer, anti-ribozomal P antikorları değerlendirmeye alındı. Kompleman düzeyleri incelenerek veri toplama formuna kaydedildi. Kompleman düşüklüğü incelenirken, C3 ve C4 birlikte ele alındı. 2'sinden birinde düşük değer görülmesi yeterli kabul edildi. Hastaların anti-fosfolipid antikorları (Anti- kardiyolipin, Anti- β 2-glikoprotein 1, Lupus antikoagülan), RPR (yanlış pozitiflik durumu) tetkikleri incelendi ve analiz edildi.

Çalışmaya, SLE ile birlikte AFS olan hastalar ve SLE'ye sekonder Sjögren gelişen hastalar da dâhil edildi ve bu hastalarda da, SLE hastaları için belirlenen kriterler araştırılarak dökümente edildi.

Hastanın cilt bulguları belirlenirken, hastanın immünoloji poliklinik anamnez bilgileri ve immünoloji servisine yatış epikrizleri taranarak elde edilebilen fotosensitivite,

malar rash, raynaud fenomeni, kutanöz vaskülitik lezyonlar değerlendirildi. Hastanın anamnez bilgileri, fizik muayenesinde ya da klinik progresinde belirtilmiyor ise bulgunun olmadığı kabul edildi. Oral- nazal mukozal tutulum ve alopesi ayrı başlıklar altında ele alınarak, fakat aynı yöntem kullanılarak veri girişi yapıldı.

Hastanın eklem bulguları taranırken immünoloji poliklinik anamnez, fizik muayene ya da immünoloji servisine yatış epikrizleri incelendi. İncelenen dökümanlarda artrit veya artraljinin olması eklem tutulumu olarak kabul edildi.

Serözit varlığı için hastaya yapılan transözofageal-transtorasik eko ya da toraks BT sonucunda plevral ya da perikardial efüzyon olması durumuna göre değerlendirme yapıldı. Hastalarda plevral ya da perikardial efüzyondan herhangi birinin olması yeterli kabul edildi. Semptom tarif etmeyen ve görüntüleme yapılmayan hastalar için plevral ya da perikardial efüzyon yoktur şeklinde veri girişi yapıldı.

Renal tutulum değerlendirilirken hastanın BUN, kreatinin, glomeruler filtrasyon değerine bakıldı, spot idrar veya 24 saatlik idrarda protein atılımı değerlendirildi. Renal biyopsi yapıp yapılmadığı ve renal biyopsi sonucu göz önünde tutuldu.

Nörolojik tutulum için hastaya yapılan santral görüntülemeler incelendi. Beyin BT ya da MR görüntülemesinde serebrovasküler olay, subaraknoid kanama, psödötümör serebri, atipik beyaz cevher lezyonlarının varlığı, sinüs trombozu santral sinir sistemi tutulumu olarak değerlendirildi. Meninks, spinal kord, kranial sinir sistemi ve periferik sinir tutulumu, epilepsi öyküsü, kognitif disfonksiyon, migren tipi baş ağrısının varlığı değerlendirildi. Hastalara yapılan EMG'ler incelendi.

Hastalara yapılan kan tetkikleri retrospektif olarak taranarak SLICC kriterlerinde belirtildiği şekilde hastanın bakılan hemogram değerlerinde lökopeni (en az 1 kez lökosit sayısı $<4.000/\text{mm}^3$) ya da lenfopeni (en az 1 kez lenfosit sayısı $<1.000/\text{mm}^3$) olması değerlendirildi. Lökopeni veya lenfopeniden herhangi birinin bulunması yeterli kabul edildi. Hemolitik anemi değerlendirilirken hastaların laboratuvar bulgularında anemi, trombositopeni, indirekt hiperbilirubinemi olması, LDH yüksekliği, periferik yayması ve direkt coombs sonucu göz önüne alındı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 24.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum (min) ve maksimum (max) değerler olarak verilmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan yaşı cinsiyetler arası karşılaştırmasında T-test, normal dağılıma uymayan tanı yaşı ve takip süresinin ise cinsiyetler arası ve SLE ile SLE+AFS arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışma için hasta kayıtları, hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak tarandı. SLE tanısı olan ve çalışma için uygun koşulları sağlayan 239 hasta çalışmaya dâhil edildi. SLE tanısı ile takip edilmekte olan 239 hastanın 213'ü (%89,1) kadın, 26'sı (%10,9) erkekti. Bu hastaların en genç olanı 18, en yaşlı olanı 87 yaşında olmak üzere ortalama yaş 45,12 idi. Çalışmaya alınan kadın hastaların ortalama yaşı 44,92, erkek hastaların ortalama yaşı 46,69 olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların KTÜ Farabi Hastanesi İmmünoloji Polikliniği'nde minimum takip süresi 1 yıl olarak alınmış olup en uzun süre takip edilen hasta 8 yıl takip edilmiştir. Ortalama takip süresi 4,5 yıldır. Kadınların ortalama takip süresi 4,58 yıl, erkeklerin ortalama takip süresi 3,81 yıldır. Hastaların SLE tanısı aldıkları ortalama yaş 35,62 iken, kadınlarda 35,14, erkeklerde ortalama tanı yaşı 39,62 olarak saptandı.

Çalışmaya alınan 239 hastanın 159'unda (%66,5), SLE hastalığına ait cilt bulguları tespit edilmiş olup, 80 hastada (%33,5) cilt tutulumu görülmemiştir. Kadınlarda cilt tutulumu %67,1, erkeklerde %61,5 görülmekte olup cinsiyete göre anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,726$). SLE oral-nazal tutulumu değerlendirildiğinde 239 hastanın 168'inde (%70,3) tutulum saptanmamıştır. 71 hastada oral ya da nazal ülser tespit edilmiş olup hastaların % 29,7'sini oluşturmaktadır. Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,578$).

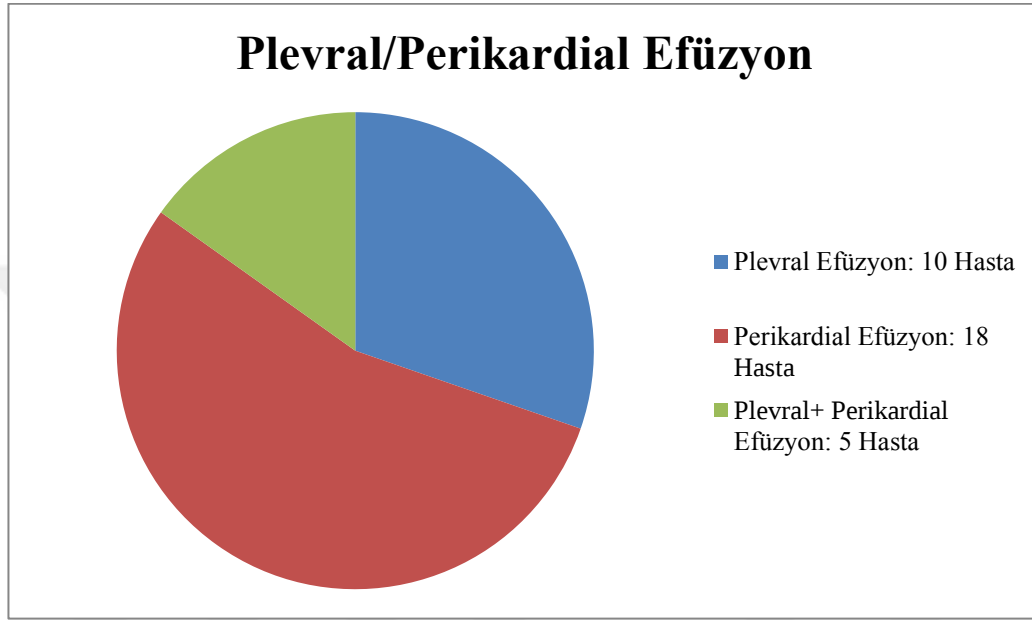
Alopesi cilt tutulumundan ayrı olarak ele alınmış olup çalışmaya alınan 239 hastanın 36'sında (%15,1) alopesi tespit edilmiştir. 203 hastada ise (%84,9), alopesi tespit edilmemiştir. Cinsiyete göre alopesi gelişiminde anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,387$).

Hastaların eklem bulguları incelendiğinde çalışmaya alınan hastaların 194'ünde (%81,2), artrit ya da artralji tespit edilmiştir. 45 hastada (%18,8) eklem bulgusu tespit edilmemiştir. Kadınlarda eklem tutulumu %82,2, erkeklerde 73,1 olarak tespit edilmiş olup cinsiyete göre anlamlı fark yoktur ($p=0,288$).

Çalışmaya alınan 239 hastanın kayıtları incelendiğinde, toraks BT ve transtorasik-transözofageal ekokardiyografileri değerlendirildiğinde, 33 hastada (%13,8) plevral veya perikardial efüzyon tespit edilmiştir. Bu 33 hastanın 10'unda plevral efüzyon, 18'inde

perikardial efüzyon, 5'inde ise plevral ve perikardial efüzyon birlikte görülmüştür. 206 hastada (%86,2) ise plevral ya da perikardial efüzyon tespit edilmemiştir. SLE hastalarında plevral-perikardial efüzyon gelişimi ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir ($p=0,222$).

Şekil 1: Plevral/Perikardial Efüzyon Gelişiminin Hastalar Arasında Dağılımı

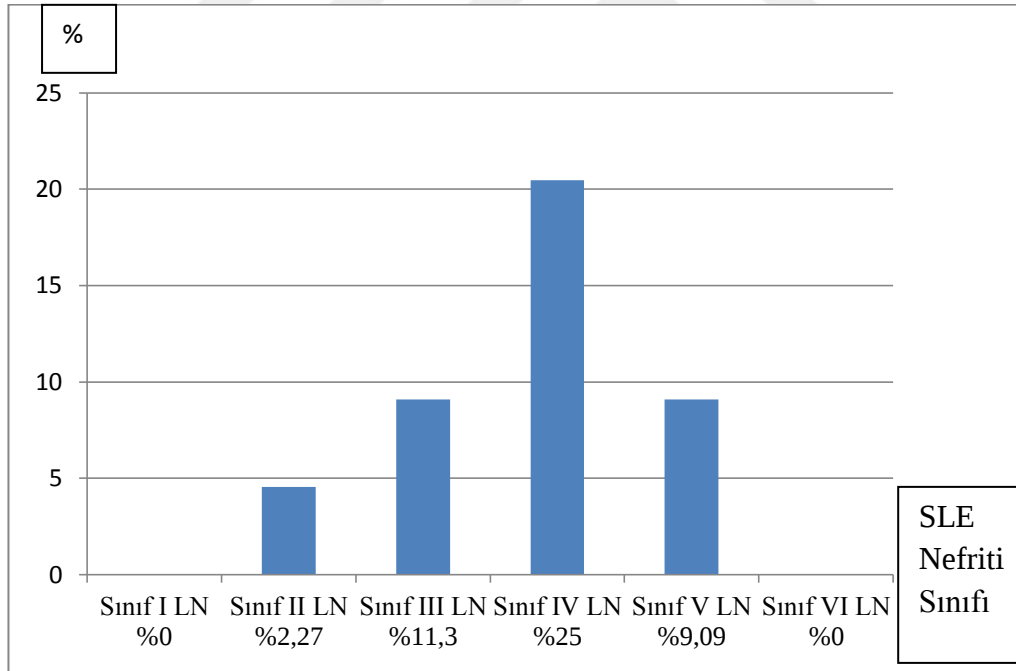


Hastaların kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı, 24 saatlik idrarda protein atılımı ve eğer yapıldı ise böbrek biyopsisi değerlendirilerek elde edilen veriler incelendiğinde, çalışmaya alınan 239 hastanın 44'ünde (%18,4) renal tutulum tespit edilmiştir. Bu 44 hastanın 33'ü kadın (Kadın hastaların %15,5'inde renal tutulum mevcuttur.), 11'i erkektir (Erkek hastaların %42,3'ünde renal tutulum mevcuttur.). Bu durumda SLE tanılı erkek hastalarda LN gelişme ihtimalinin, kadın SLE hastalarından daha fazla olduğu söylenebilmektedir ($p=0,02$). 195 hastanın ise (%81,6) ya böbrek fonksiyon testleri normaldir, ya da mevcut böbrek fonksiyon bozukluğunun etiyolojisi SLE dışında başka bir nedene bağlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların 44'ünde LN tespit edilmiştir. Bu hastalardan birine LN'ye sekonder renal yetmezlik nedeniyle dış merkezde böbrek nakli yapılmış olup, hastanın renal biyopsi raporuna ulaşılamamıştır. Bu hasta hemodiyalize başlandıktan sonra KTÜ'de takip edilmeye başlanmıştır. 1 hasta daha benzer şekilde SLE renal tutulumu tanısını dış merkezde almış olup, hemodiyalize başlandıktan sonra KTÜ'de takip edilmiştir ve renal biyopsi yapılmış olmasına rağmen sonucuna ulaşılamamaktadır. 4 hastanın

biyopsi sonucunda yetersiz numune ya da suboptimal inceleme görülmüştür. 3 hastada Lupus Nefriti düşünülmüştür fakat bu hastalar biyopsi yapılma sürecinde exitus olmuştur. 3 hastada ön planda Lupus nefriti düşünülmüştür fakat hastalar kabul etmediğinden dolayı renal biyopsi yapılamamıştır. 1 hasta AFAS, myokard infarktüsü ve pulmoner tromboemboli öyküsü nedeniyle 3'lü antikoagülan tedavi almakta olup kanama- emboli riski nedeniyle kar zarar oranı değerlendirilmiş ve renal biyopsi yapılmamasına karar verilmiştir. 9 hastanın renal biyopsisi dış merkezlerde yapılmış olup sonucuna ulaşamamaktadır, bu hastalar SLE Nefriti tanısı ile takip edildiklerini ve renal biyopsi ile tanı aldıklarını sözel olarak beyan etmişlerdir. 1 hastaya SLE nefriti ön tanısı ile yapılan renal biyopsi sonucu C3 dominant glomerulonefrit olarak raporlanmıştır. Hasta romatoloji- nefroloji konseyinde değerlendirilmiş olup, SLE nefriti ve C3 glomerulopati olarak takip edilmiştir. 1 hastada Sınıf II LN, 5 hastada Sınıf III LN, 11 hastada Sınıf IV LN, 4 hastada Sınıf V LN görülmüştür.

Şekil 2: Renal Biyopsi Yapılan Hastaların Biyopsi Sonuçlarının Dağılımı



Renal tutulumu olan hastaların yaş ortalaması 40,6'dır. Bu 44 hastanın 33'ü kadın 11'i erkektir. Renal tutulumu olan hastaların ortalama tanı yaşı 30'dur. Ortalama takip süreleri 4,8 yıldır. Renal tutulumu olan hastaların laboratuvar sonuçları incelendiğinde, renal tutulumu olan 44 hastanın 34'ünde (%77,3), takip süresince en az 1 kez lökopeni/lenfopeni geliştiğini, renal tutulumu olmayan 195 hastanın ise 97'sinde (%49,7) takip süresince en az 1 kez lökopeni/lenfopeni geliştiğini görüyoruz. Bu durumda renal

tutulumu olan hastalarda lökopeni/lenfopeni gelişme ihtimalinin renal tutulumu olmayan hastalardan daha fazla olduğunu söylemek mümkündür ($p=0,02$). Renal tutulumu olan hastaların 14'ünde (%31,8) takip süresinde en az 1 kez trombositopeni gelişmiştir. Renal tutulumu olmayan hastalar içinde ise 31 hastada (%15,9) trombositopeni gelişmiştir. Renal tutulumu olan hastalarda trombositopeni gelişme ihtimalinin daha sık olduğunu söylemek mümkündür ($p=0,026$). Renal tutulumu olan hastalar ile olmayanlar arasında, ANA pozitifliğinin sıklığı açısından anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,505$). Anti-dsDNA antikorları karşılaştırıldığında ise renal tutulumu olan hastalar içinde 33 hastada (%75) anti-dsDNA pozitifdir. Renal tutulumu olmayan hastalar içinde ise 50 hastada (%28,7) anti-dsDNA pozitifdir. Bu sonuca göre renal tutulumu olan hastalarda anti-dsDNA pozitifliğinin daha sık olduğu söylenebilmektedir ($p<0,01$).

Renal tutulumu olan hastaların ENA paneli incelendiğinde, anti-Sm antikor, renal tutulumu olanlar içinde 16 hastada (%45,7) pozitif görülmüştür. Renal tutulumu olmayanlarda ise 22 hastada (%15,1) pozitif görülmüş olup, renal tutulum ile anti-Sm pozitifliğinin birlikteliğinin sıklığının arttığı görülmektedir ($p<0,01$). Anti-RNP-Sm pozitifliği ile renal tutulum ilişkisine bakıldığında da, anti-RNP-Sm renal tutulumu olan 10 hastada (%28,6) pozitifdir, renal tutulumu olmayan hastalar içinde ise 15 hastada (%10,1) pozitifdir. Anti-RNP-Sm pozitifliğinin renal tutulum ile anlamlı ilişkisi ortaya çıkmıştır ($p=0,011$). ENA panelindeki diğer otoantikorların renal tutulum ile ilişkisi gösterilememiştir.

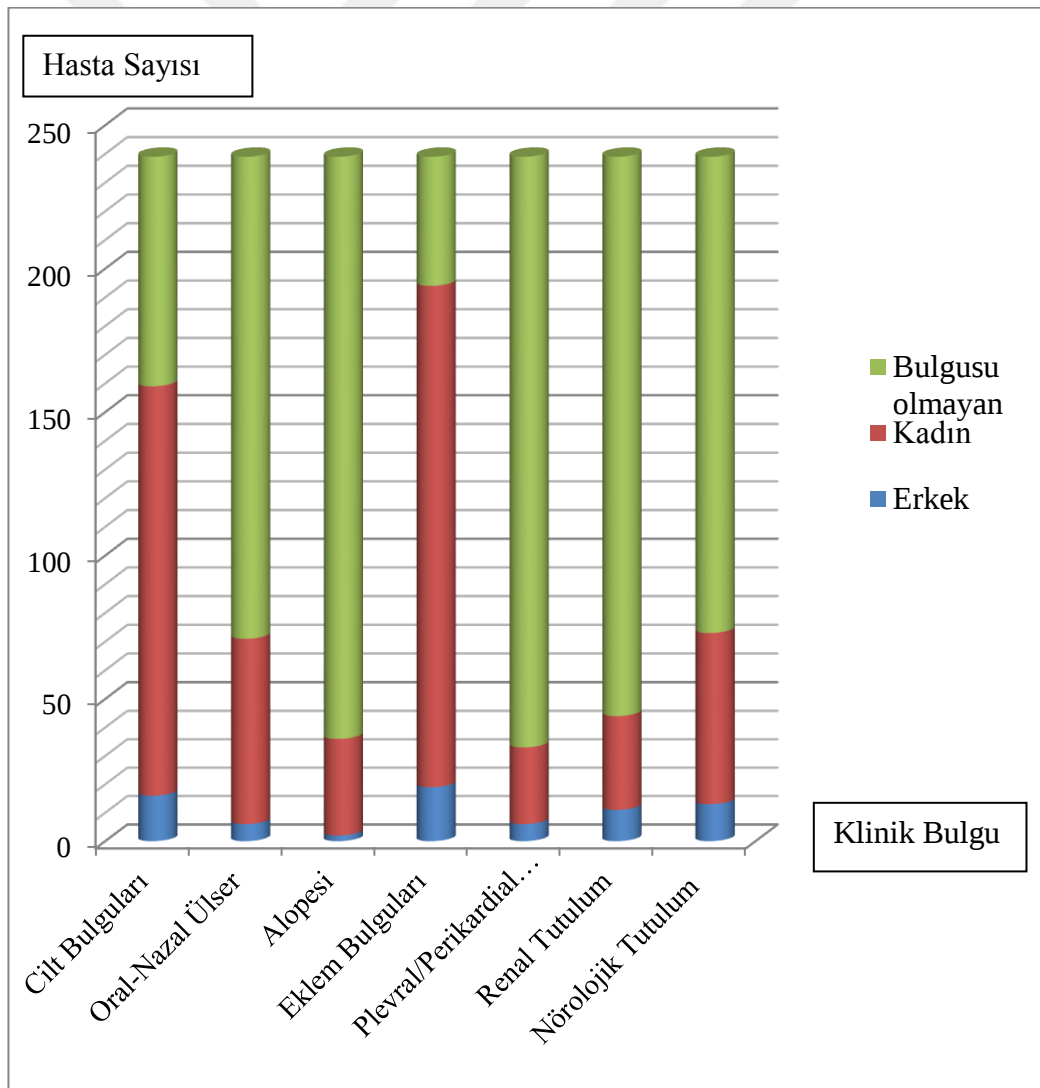
Kompleman düzeyleri incelendiğinde C3/C4 düşüklüğünün renal tutulumu olan 32 hastada (%74,4) görüldüğü, renal tutulumu olmayan hastalar içinde ise 57 hastada (%36,3) olduğu görülmüş olup renal tutulumu olan hastalarda kompleman düşüklüğünün anlamlı şekilde daha sık olduğu görülmektedir ($p<0,01$). RF ve anti-CCP antikorları ile renal tutulum arasında bağlantı görülmemiştir (RF için $p=0,265$, anti CCP için $p=1,0$).

Çalışmaya alınan hastaların nörolojik tutulumu incelendiğinde, 73 hastada (%30,5) nörolojik tutulum tespit edilmiştir. Bu hastaların 33'ünde çekilen beyin MR'da nonspesifik beyaz cevher lezyonları görülmüştür. 25 hastada SVO öyküsü mevcuttur. Bu hastaların 19'unda infarktüs, 4'ünde kanama gelişmiştir; 2 hastada ise çekilen beyin MRG'da sekel gliotik alan görülmüş olup infarktüs-kanama ayrımı yapılamamaktadır. 3 hastada sinüs trombozu öyküsü vardır. 1 hastada ise çekilen beyin MR'da fokal ensefalomalazi ve düzensiz sınırlı hipodens alan mevcuttur. 10 hasta migren nedeniyle baş ağrısı

yaşamaktadır. 3 hastada intrakranial hipertansiyon mevcuttur. 2 hastada optik nörit, 8 hastada çekilen EMG’de periferik nöropati mevcuttur. Nörolojik tutulumu olan 73 hastanın 60’ı kadın (kadın SLE hastalarının %28,2’sinde nörolojik tutulum mevcut), 13’ü erkektir (erkek SLE hastalarının %50’sinde nörolojik tutulum mevcut). Erkek SLE hastalarının, SLE nörolojik tutulumu olma ihtimalinin kadın SLE hastalarından anlamlı şekilde daha fazla olduğu görülmüştür (p=0,04).

Bu veriler değerlendirildiğinde SLE tanısı ile KTÜ İmmunoloji Polikliniği’nde takip edilen hastalarda en sık görülen klinik bulgu %81,2 ile eklem tutulumu, 2. sıklıktaki klinik bulgu %66,5 ile cilt tutulumudur. En az görülen klinik bulgu ise %13,2 sıklıkta görülen plevral/perikardial efüzyondur.

Şekil 3: SLE Hastalarında Klinik Bulguların Oranları ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı

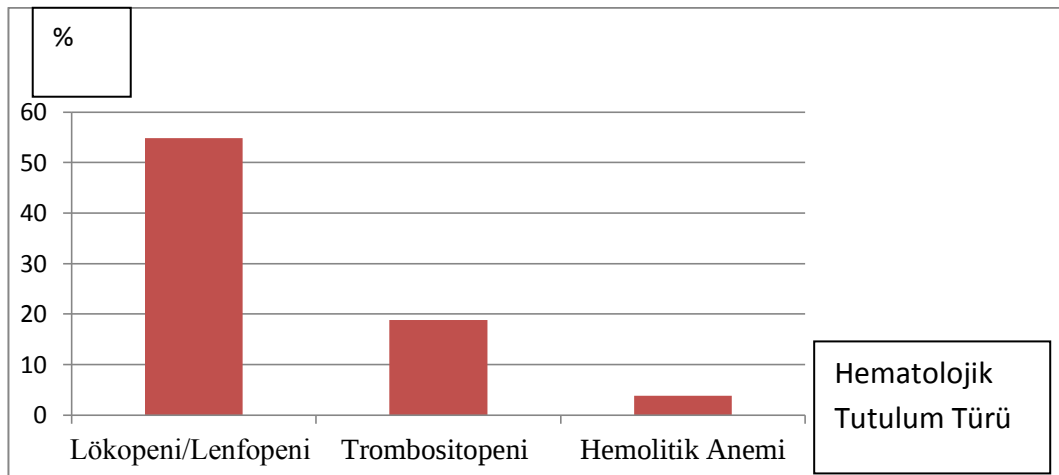


Hastaların KTÜ Tıp Fakültesi İmmunoloji Polikliniği'nde takip süreleri boyunca bakılan hemogram değerleri incelenmiştir. Takipleri süresince 239 hastanın 131'inde (%54,8) en az 1 kez lökopeni (lökosit<4000/mm³) ya da lenfopeni (lenfosit<1000/mm³) tespit edilmiştir. Lökosit ya da lenfosit değerlerinin 1'inin belirlenen sınırın altında görülmesi çalışmamızda yeterli kabul edilmiştir. Hastaların 108'inde (%45,2) takipleri boyunca hiç lökopeni ya da lenfopeni gelişmemiştir. Çalışmadaki 213 kadın hastanın 110'unda (%48,4), 26 erkek hastanın ise 21'inde (%80,8) lökopeni ya da lenfopeni geliştiği görülmüş olup; erkek SLE hastalarında lökopeni/lenfopeni gelişme ihtimalinin kadın hastalardan daha fazla olduğu görülmüştür (p=0,009).

Çalışmaya alınan 239 hastanın 45'inde (%18,8), takip süreleri boyunca en az 1 kez trombositopeni (trombosit<100.000/mm³) gelişmiştir. 194 hastada ise (%81,2), takip edildikleri süre boyunca hiç trombositopeni gelişmemiştir. Cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0,112).

Hastaların hemogram, biyokimya, periferik yaymaları incelendiğinde, 9 hastanın (%3,8) hemolitik anemi geçirdiği tespit edilmiştir. Bu hastaların 2'sinde direkt coombs pozitif, 7'sinde negatiftir. 56 hastada Coombs çalışılmış olup, 13'ünde (%23,2) pozitif sonuç alınmıştır. Takip edilen SLE hastalarında coombs pozitif hemolitik anemi görülme oranı %0,83'tür. Coombs pozitif 13 hastanın 12'si kadın, 1'i erkektir.

Şekil 4: SLE Hastalarında Hematolojik Tutulum Oranları

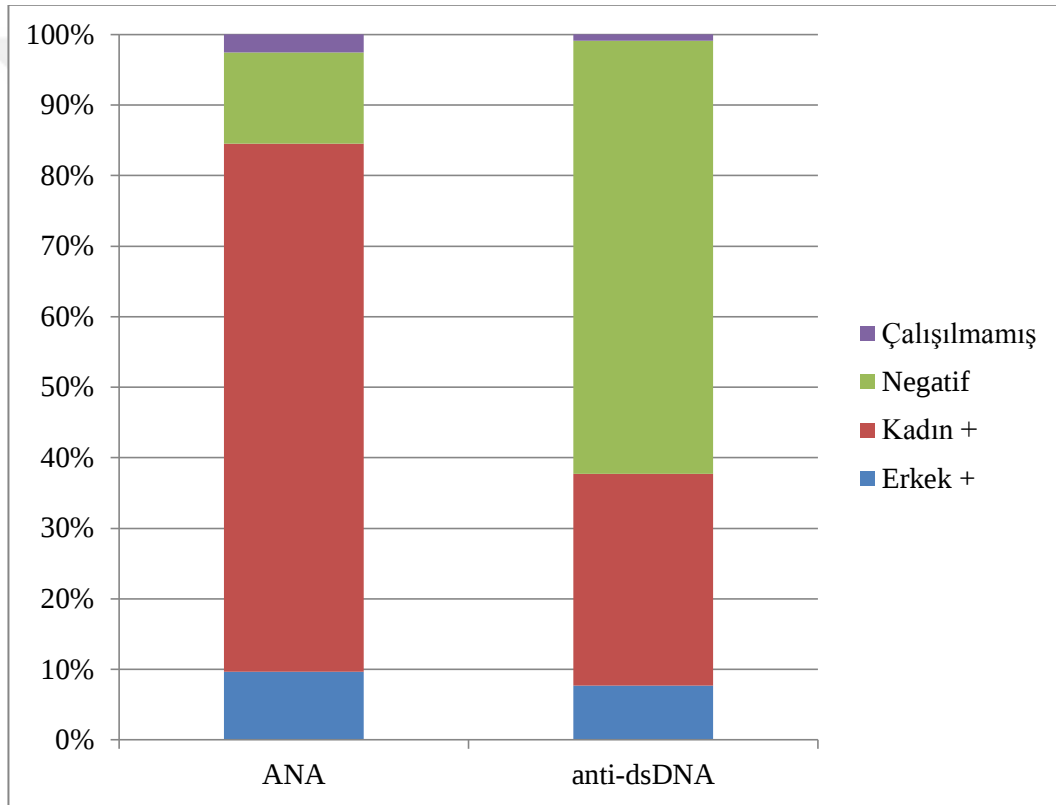


Hastaların otoantikörleri değerlendirildiğinde 239 hastanın 6'sında ANA çalışılmadığı tespit edilmiştir. 233 hastada immunfloresan yöntemi ile ANA çalışılmış

olup, 202 hastada ANA pozitif (%86,7), 31 hastada ise negatif sonuçlanmıştır. Kadın SLE hastalarında ANA pozitiflik oranı %86, erkeklerde %88'dir.

Çalışmaya alınan 239 hastanın 218'inde tanıya ya da takipte anti-dsDNA çalışılmıştır. 21 hastanın verileri tarandığında anti-dsDNA sonucuna ulaşılamamıştır. Anti-dsDNA çalışılan hastaların içinde 83'ü (%38,1) en az 1 kez pozitif sonuç vermiştir, 135 hastada ise (%61,9) ise anti-dsDNA negatif olarak sonuçlanmıştır. Kadın SLE hastalarında anti-dsDNA pozitiflik oranı %34,4 iken erkeklerde %65,4'tür.

Şekil 5: ANA ve Anti-dsDNA Antikorlarının Pozitiflik Oranları ve Cinsiyetlere Göre Dağılımı

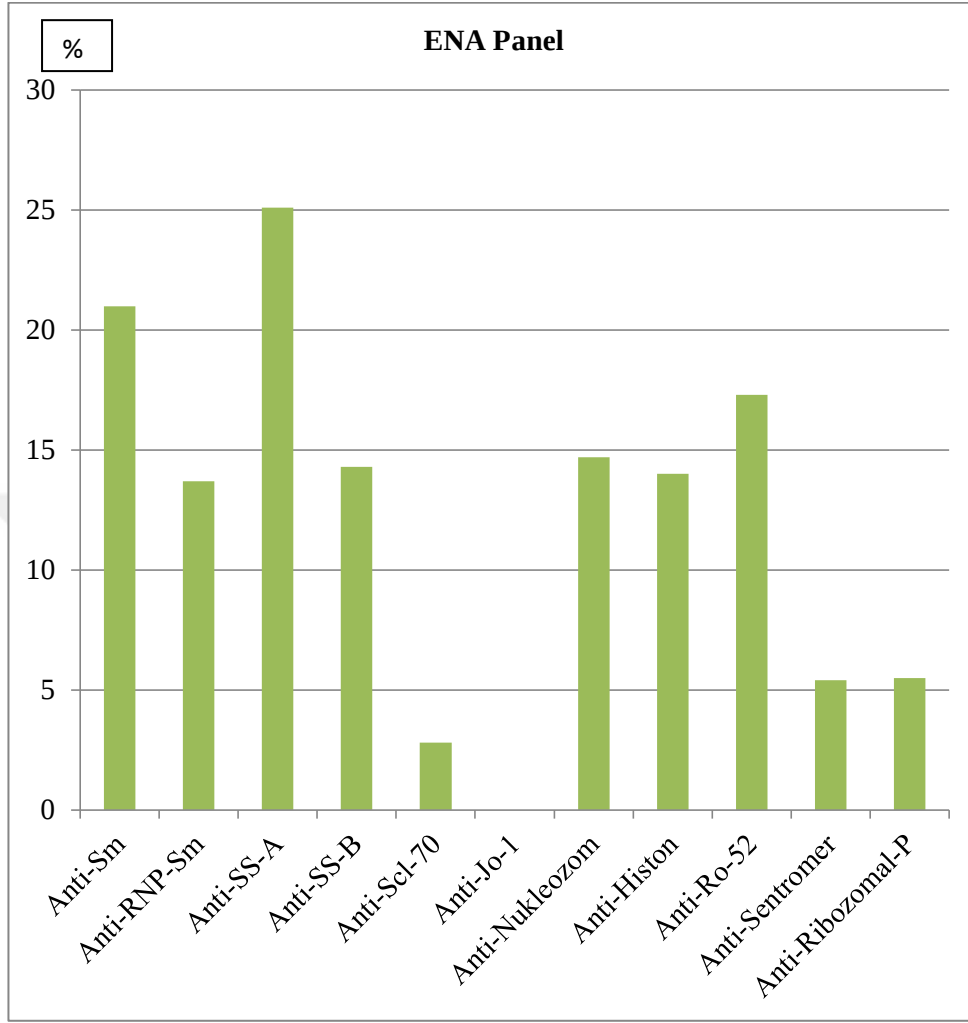


Hastaların kompleman düzeyleri incelendiğinde 39 hastanın takip süresince C3 ve C4 düzeyinin bakılmadığı saptanmıştır. Kompleman düzeyi (C3 veya C4) çalışılan 200 hastanın 89'unda (%44,5) takip süresi boyunca en az 1 kez C3 ya da C4 değerlerinden birinde düşüklük saptandığı tespit edilmiştir. 111 hastada ise (%55,5) takip süresince hiç kompleman düşüklüğü olmamıştır. Kompleman düşüklüğü olan 89 hastanın 74'ü kadın, 15'i erkektir. Kompleman düşüklüğü, takip süresince C3 veya C4 çalışılan hastalar içinde, kadınların %42, erkeklerin %62,5'unda saptanmıştır. Kompleman düzeyi çalışmaya alınan klinik bulgular ile karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde, kompleman düşüklüğü olan

hastalarda olmayan hastalara göre; plevral ya da perikardial efüzyon gelişme ihtimalinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p=0,04$), renal tutulum oranının daha fazla olduğu ($p<0,001$), lökopeni/lenfopeni gelişme ihtimalinin daha fazla olduğu ($p<0,001$), trombositopeni gelişme ihtimalinin daha fazla olduğu ($p=0,001$), hemolitik anemi gelişme oranının anlamlı olarak daha fazla olduğu ($p=0,023$) görülmüştür.

ENA panelindeki otoantikörler hastalarda ayrı ayrı ele alınmıştır. Anti RNP-Sm 183 hastada çalışılmıştır. 25 hastada (%13,7) pozitif olarak sonuçlanmıştır. Bu hastaların 17'si kadın, 8'i erkektir. anti-SS-A 183, anti-SS-B 182 hastada çalışılmış olup çalışılanlar içindeki pozitiflik yüzdesi sırası ile %25,1 ve %14,3'tür. Anti-SS-A pozitif olan 46 hastanın 41'i kadın, 5'i erkektir. Anti-SS-A çalışılan kadın hastalar içinde pozitiflik oranı %25,9, erkek hastalar içinde pozitiflik oranı %20'dir. Anti-SS-B pozitif olan 26 hastanın 23'ü kadın, 3'ü erkektir. Anti-SS-B çalışılan kadın hastalar içinde pozitiflik oranı %14,6, erkek hastalar içinde pozitiflik oranı %12'dir. Anti Scl-70, 181 hastada çalışılmıştır. 5'inde (%2,8) pozitif sonuçlanmıştır. Jo-1, 181 hastada çalışılmış olup tüm sonuçlar negatiftir. Anti-nükleozom antikoru 129 hastada çalışılmış olup 19 hastada (%14,7) pozitifdir. 13'ü kadın, 6'sı erkektir. Çalışılan kadın hastalar içinde pozitiflik oranı %12, erkek hastalar içinde pozitiflik oranı %28,6'dır. Anti-histon antikörleri 129 hastada çalışılmış olup 18'inde (%14,0) pozitif sonuçlanmıştır. 10 hasta kadın, 8 hasta erkektir. Anti-histon antikörleri çalışılan kadın hastalar içinde pozitiflik oranı %9,3, çalışılan erkek hastalar içinde pozitiflik oranı %38,1'dir. Anti-Ro-52 antikörleri 139 hastada çalışılmıştır ve hastaların 24'ünde (%17,3) pozitifdir. Bu hastaların 23'ü kadın 1'i erkektir. Anti-Sentromer antikörleri 129 hastada çalışılmıştır ve 7 hastada (%5,4) pozitifdir. Pozitif sonuç alınanların 6'sı kadın, 1'i erkektir. Anti-ribozomal P antikörleri 128 hastada çalışılmıştır ve çalışılanlar içinde 7 hastada (%5,5) pozitif sonuç alınmıştır. Bu hastaların 4'ü kadın, 3'ü erkektir. Çalışmaya alınan hastaların 181'inde anti-Sm çalışılmış olup, 38 hastada (%21) anti-Sm pozitif sonuçlanmıştır, 143 hastanın ise sonucu negatiftir.

Şekil 6:ENA Panelinde Bakılan Otoantikorların Hastalarda Pozitiflik Yüzdeleri



Tablo 8: Otoantikörlerin Klinik Bulgular ile Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi

P<0,05 olan değerler anlamlı olup "*" ile işaretlenmiştir.

Otoantikör Klinik-Lab Bulgu	ANA (202 hastada +) 135 hasta %66,8 P=0.960	Anti-dsDNA (83 hastada +) 57 hasta %68,7 P=0.787	Anti- Sm (38 hastada +) 22 hasta %57,9 P=0.431	Anti-RNP-Sm (25 hastada +) 17 hasta %68,8 P=0.913	Anti-SS-A (46 hastada +) 33 hasta %71,7 P=0.355
Cilt Tutulumu	60 hasta %29,7 P=0.937	20 hasta %24,1 P=0.195	8 hasta %21,1 P=0.173	4 hasta %16,0 P=0.141	14 hasta %30,4 P=1,0
Oral Nazal Ülser	32 hasta %15,8 P=0.588	13 hasta %15,7 P=1,0	11 hasta %28,9 P=0.053	4 hasta %16,0 P=1,0	10 hasta %21,7 P=0.514
Eklemler Tutulumu	167 hasta %82,7 P=0.376	69 hasta %83,1 P=0.793	31 hasta %81,6 P=1,0	20 hasta %80 P=0.782	35 hasta %76,1 P=0.328
Plevral/perikardial Efüzyon	27 hasta %13,4 P=0.406	16 hasta %19,3 P=0.099	9 hasta %23,7 P=0.186	5 hasta %20 P=0.558	9 hasta %19,6 P=0.572
Renal Tutulum	40 hasta %19,8 P=0.505	33 hasta %39,8 P<0.001*	16 hasta %42,1 P<0.001*	10 hasta %40 P=0.011*	12 hasta %26,1 P=0.242
Nörolojik Tutulum	64 hasta %31,7 P=0.415	28 hasta %33,7 P=0.773	16 hasta %42,1 P=0.431	8 hasta %32,0 P=0.961	14 hasta %30,4 P=0.632
Lökopeni- Lenfopeni	113 hasta %55,9 P=1,0	62 hasta %74,7 P<0.001*	33 hasta %86,8 P<0.001*	24 hasta %96 P<0.001*	30 hasta %62,5 P=0.248
Trombositopeni	38 hasta %18,8 P=0.802	26 hasta %31,3 P=0.004*	8 hasta %21,1 P=1,0	9 hasta %36 P=0.079	9 hasta %19,6 P=0.983
Hemolitik Anemi	9 hasta %4,5 P=0.612	6 hasta %7,2 P=0.056	2 hasta %5,3 P=0.639	1 hasta %4,0 P=1,0	6 hasta %13,0 P=0.04*

Tablo 8'in devamı:

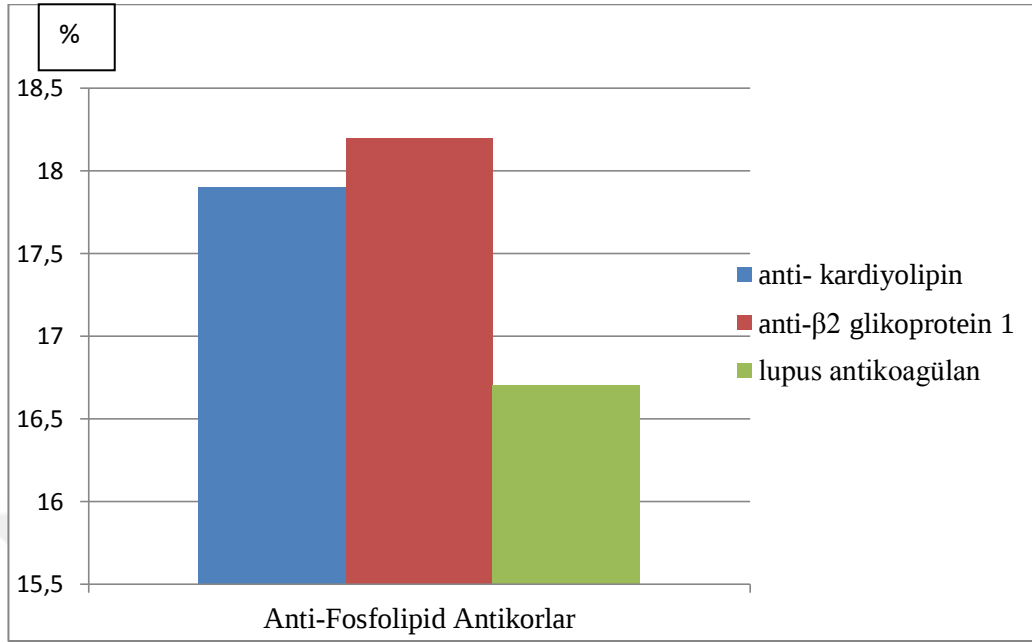
Otoantikor Klinik-Lab Bulgu	Anti-Ribozomal P (7 hastada +)	Anti-Sentromer (7 hastada +)	Anti-Ro-52 (24 hastada +)	Anti-Histon (18 hastada +)	Anti-nukleozom (19 hastada +)	Anti-Scl-70 (5 hastada +)	Anti-SS-B (26 hastada +)
Cilt Tutulumu	5 hasta %71,4 P= 0,707	7 hasta % 100 P=0,044*	17 hasta %70,8 P= 0,493	16 hasta %88,9 P=0,023*	15 hasta %78,9 P= 0,164	2 hasta % 40 P= 0,344	17 hasta %65,4 P= 1,0
Oral Nazal	1 hasta %14,3 P=0,673	1 hasta %14,3 P=0,672	5 hasta %20,8 P=0,593	3 hasta %16,7 P=0,388	4 hasta %21,1 P=0,657	3 hasta %60,0 P=0,173	11 hasta %42,3 P=0,251
Ülser	2 hasta %28,6 P=0,345	1 hasta %14,3 P=1,0	5 hasta %20,8 P=0,776	2 hasta %11,1 P=0,737	2 hasta %10,5 P=0,526	0 hasta %0,0 P=0,588	5 hasta %19,2 P=0,784
Eklemler	6 hasta %85,7 P=1,0	7 hasta % 100 P=0,602	21 hasta %87,5 P=0,567	15 hasta %83,3 P=1,0	16 hasta %84,2 P=1,0	5 hasta %100 P=0,586	19 hasta %73,1 P=0,269
Plevral/Perikardial Efüzyon	2 hasta %28,6 P=0,278	0 hasta %0,0 P=0,593	6 hasta %25 P=0,205	2 hasta %11,1 P=1,0	3 hasta %15,8 P=1,0	1 hasta %20 P=0,587	4 hasta %15,4 P= 1,0
Renal Tutulum	2 hasta %28,6 P=0,638	0 hasta %0,0 P=0,344	7 hasta %29,2 P=0,410	7 hasta %38,9 P=0,06	7 hasta %36,8 P=0,074	1 hasta %20 P=1,0	4 hasta %15,4 P= 0,788
Nörolojik Tutulum	3 hasta %42,9 P=1,0	1 hasta %14,3 P=0,247	10 hasta %41,7 P=0,809	8 hasta %44,4 P=0,785	7 hasta %36,8 P=1,0	1 hasta %20 P=0,660	9 hasta %34,6 P= 1,0
Lökopeni-Lenfopeni	6 hasta %85,7 P=0,238	4 hasta %57,1 P=1,0	18 hasta %75 P=0,11	16 hasta %88,9 P=0,011*	17 hasta %89,5 P=0,007*	5 hasta %100 P=0,071	16 hasta %61,5 P=0,783
Trombositopeni	1 hasta %14,3 P=1,0	2 hasta %28,6 P=0,645	4 hasta %16,7 P=0,779	4 hasta %22,2 P=1,0	5 hasta %26,3 P=0,560	0 hasta %0 P=0,585	3 hasta %11,5 P=0,315
Hemolitik Anemi	1 hasta %14,3 P=0,204	1 hasta %14,3 P=0,202	3 hasta %12,5 P=0,036*	1 hasta %5,6 P=0,456	2 hasta %10,5 P=0,103	0 hasta %0,0 P=1,0	1 hasta %3,8 P=1,0

Anti-kardiyolipin antikorları 112 hastada çalışılmış olup bu hastaların 20'sinde (%17,9) pozitif sonuç alınmıştır. 6 hastada anti-kardiyolipin IgM, 8 hastada anti-kardiyolipin IgG pozitifdir. 4 hastada IgG ve M birlikte pozitifken 1 hastada Ig-M, 1 hastada da Ig G ara değer olarak sonuçlanmıştır. Pozitif sonuç alınan 20 hastanın 17'si kadın, 3'ü erkektir. Anti-kardiyolipin çalışılan hastalar içinde kadın hastaların %17,9, erkeklerin %17,6'sında pozitif sonuç elde edilmiştir. Anti-kardiyolipin antikor pozitifliği ile klinik bulgular karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde plevral/perikardial efüzyon gelişimi ile anti-kardiyolipin pozitifliği arasında anlamlı ilişki görülmüştür ($p=0,042$). Diğer klinik bulgularla ile anlamlı birliktelik saptanmamıştır (Cilt bulguları için $p=0,202$, oral nazal ülser için $p=0,131$, alopesi için $p=0,481$, eklem tutulumu için $p=0,777$, renal tutulum için $p=1,0$, nörolojik tutulum için $p=0,228$, lökopeni- lenfopeni için $p=0,741$, trombositopeni için $p=0,191$, hemolitik anemi için $p=1,0$).

Anti- $\beta 2$ Glikoprotein 1, 44 hastada çalışılmış olup 8'inde (%18,2) pozitif olarak sonuçlanmıştır. 2 'si Ig M pozitif, 3'ü Ig G pozitif, 1'i Ig A pozitif, 2 hastada ise Ig G, A, M birlikte pozitif sonuçlanmıştır. Bu 8 hastanın tümü kadın olup, Anti- $\beta 2$ Glikoprotein 1 çalışılan kadın hastalar içinde bu antikor %21,1 oranında pozitif sonuçlanmıştır. Klinik bulgular ile $\beta 2$ Glikoprotein 1 antikor pozitifliği arasında yapılan karşılaştırmada, değerlendirmeye alınan klinik bulgular ile Anti- $\beta 2$ Glikoprotein 1 antikorları arasında anlamlı birliktelik saptanmamıştır (Cilt bulguları için $p=0,240$, oral nazal ülser için $p=0,315$, alopesi için $p=0,593$, eklem tutulumu için $p=0,689$, plevral/perikardial efüzyon için $p=1,0$, renal tutulum için $p=1,0$, nörolojik tutulum için $p=0,701$, lökopeni/lenfopeni için $p=1,0$, trombositopeni için $p=1,0$, hemolitik anemi için $p=1,0$).

66 hastada Lupus Antikoagülan çalışılmış olup 11'inde (%16,7) pozitif sonuç alınmıştır. 55 hastada (%83,3) sonuç negatiftir. Pozitif sonuç alınan 11 hastanın 7'si kadın, 4'ü erkektir. Lupus Antikoagülan çalışılan hastalar içinde kadınların %13,2'sinde, erkeklerin %30,8'inde pozitif sonuç elde edilmiştir. Çalışmamıza alınan klinik bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde, Lupus Antikoagülan pozitifliğinin herhangi bir klinik bulgunun gelişimi ile ilişkili olmadığı görülmüştür.

Şekil 7: Anti-Fosfolipid Antikorların Pozitiflik Oranları



Sfiliz antikoru 47 hastada çalışılmıştır. Bu hastaların 37'si kadın, 10'u erkektir. Sfiliz antikoru çalışılan hastaların tümünde negatif sonuç alınmıştır.

RF çalışılan hasta sayısı 208'dir. 181'i negatif sonuç vermiştir. Hastaların 27'sinde (%13) RF pozitifdir. Pozitif sonuç alınan hastaların 24'ü kadın, 3'ü erkektir. RF çalışılan kadın hastalar içinde pozitif sonuç oranı %12,9, çalışılan erkek hastalar içinde pozitif sonuç oranı %13,6'dır. Anti-CCP 177 hastada çalışılmıştır. 7 hastada (%4) pozitif sonuç vermiştir. Bu hastaların 6'sı kadın 1'i erkektir.

Tablo 9: RF ve Anti-CCP Antikorlarının Klinik Bulgularla İlişkilendirilmesi

P<0,05 olan değerler anlamlı olarak değerlendirilmekte olup, tabloda anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Otoantikor Klinik/Laboratuvar Bulgu	RF (27 hastada +)	Anti-CCP (7 hastada +)
Cilt Tutulumu	20 hasta % 74,1 P=0,523	5 hasta % 71,4 P= 1
Oral Nazal Ülser	8 hasta %29,6 P=1,0	2 hasta %28,6 P=1,0
Alopesi	3 hasta %11,1 P=0,775	0 hasta %0,0 P=0,597
Plevral/perikardial Efüzyon	5 hasta %18,5 P=0,577	1 hasta %14,3 P=1,0
Eklem Tutulumu	23 hasta %85,2 P=1,0	7 hasta %100,0 P=0,608
Nörolojik Tutulum	6 hasta %22,2 P=0,306	2 hasta %28,6 P=1,0
Lökopeni- Lenfopeni	20 hasta %74,1 P=0,082	5 hasta %71,4 P=0,701
Trombositopeni	5 hasta %18,5 P=1,0	3 hasta %42,9 P=0,104
Hemolitik Anemi	1 hasta %0,0 P=1,0	0 hasta %0,0 P=1,0
Renal Tutulum	2 hasta %7,4 P=0,265	1 hasta %14,3 P=1,0

Şekilde RF ve anti-CCP otoantikorları ile klinik bulgular karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş olup, belirtilen otoantikorlar ile çalışmaya dâhil edilen klinik bulgular arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.

Çalışmada SLE+AFS olarak takip edilen 18 hasta (%7,5) vardır. Bu hastaların 15'i kadın, 3'ü erkektir. Kadın hastaların %7'si, erkek hastaların ise %11,5'u SLE+AFS olarak takip edilmektedir. Bu 18 hastanın takipleri süresinde 10'unda (%55,6) en az 1 kez lökopeni ya da lenfopeni, 11'inde (%61,1) en az 1 kez trombositopeni gelişmiştir. SLE hastaları ile karşılaştırıldığında lökopeni-lenfopeni ve trombositopeni gelişimi açısından

anlamli farklilik görülmemiştir (p değerleri sırası ile 0,501 ve 0,052). Klinik bulgular değerlendirildiğinde SLE hastalarında, SLE+AFS hastalarına göre oral-nazal ülser gelişiminin daha sık olduğu saptanmıştır (p=0,039). Bakılan diğer klinik bulgular için SLE hastaları ile SLE+AFS hastaları arasında anlamli fark saptanmamıştır (cilt tutulumu için p=0,444, alopesi için p=1,0, eklem tutulumu için p=0,052, plevral/perikardial efüzyon için p=0,722, renal tutulum için p=0,209, nörolojik tutulum için p=0,110, hemolitik anemi gelişimi için p=1,0). SLE+AFS olan 18 hastanın 5'inde tekrarlayan düşük öyküsü, 3'ünde derin ven trombozu öyküsü, 2'sinde tekrarlayan düşükler ile birlikte derin ven trombozu öyküsü bulunmaktadır. 1'i Budd Chiari Sendromu gelişmesiyle tanı almıştır. 1 hastada pulmoner tromboemboli görülmüştür. 1 hastada pulmoner tromboemboli ile birlikte tekrarlayan düşük öyküsü mevcuttur. 3 hastada serebral sinüs trombozu görülmüştür. 2'sinde serebral infarkt gelişmiştir. Yani 5 hastada santral tromboemboli gelişmiştir ve SLE+ AFS olan hastalar, sadece SLE olan hastalarla karşılaştırıldığında santral tromboemboli gelişme riskinde anlamli farklilik tespit edilmemiştir (p=0,103). SLE+ AFS olan 18 hastanın 16'sında ANA pozitif, 1'inde negatif, 1 hastada ise ANA çalışılmamıştır. Hastaların 5'inde anti-dsDNA pozitif (%27,8), 13'ünde negatiftir. ANA ve anti-dsDNA pozitifliklerinde, SLE ve SLE+AFS hastaları arasında anlamli farklilik saptanmamıştır (p değerleri sırası ile 0,582 ve 0,483). Anti-fosfolipid antikorlarına bakıldığında, anti-kardiyolipin antikorları, bu hastaların 8'inde pozitif saptanmış olup 10 hastada negatiftir ve SLE hastalarına göre pozitiflik oranı anlamli olarak yüksek saptanmıştır (p=0,04). Diğer Anti-fosfolipid antikorları olan anti-β2-glikoprotein 1 ve Lupus Antikoagülan pozitifliğinin SLE hastaları ile SLE+AFS olan hastalar arasında anlamli farkları görülmemiştir (sırası ile p= 0,209 ve p=0,678). Anti-SS-A 17 hastada çalışılmış olup hepsinde negatif olarak sonuçlanmıştır ve SLE hastaları ile karşılaştırıldığında pozitiflik oranı anlamli olarak düşüktür (p=0,08). SLE+AFS hastalarının diğer değerleri SLE hastaları ile karşılaştırıldığında anlamli farklilik saptanmamıştır (anti-Sm için p=0,759, kompleman düşüklüğü için p=0,925, RF için p=1,0, anti-CCP için p=0,394, anti-RNP-Sm için p=0,475, anti-SS-B için p=0,474, anti-scl-70 için p=1, anti-nukleozom antikoru için p=0,222, anti-histon antikoru için p=0,691, anti-Ro-52 için p=0,073, anti-sentromer için p=1,0, anti-Ribozomal P antikoru için p=1,0).

SLE+Sjogren olan 9 hasta (%3,8) mevcuttur. Bu hastaların tümü kadındır. Takip edilen kadın hastaların %4,2'si SLE+Sjogren tanılıdır. Bu hastaların 5'inde (%55,6) takip

süresince en az 1 kez lökopeni/lenfopeni, 1 inde (%11,1) takip süresince en az 1 kez trombositopeni gelişmiştir. Lökopeni/lenfopeni ve trombositopeni gelişimi açısından SLE hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir (2 bulgu için de $p=1,0$). Bakılan diğer klinik bulgular için de SLE hastaları ile SLE+Sjogren hastaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (cilt tutulumu için $p=0,064$, oral-nazal ülser gelişimi için $p=0,457$, alopesi için $p=1,0$, eklem tutulumu için $p=0,679$, plevral-perikardial efüzyon için $p=0,360$, renal tutulum için $p=0,217$, nörolojik tutulum için $p=1,0$, hemolitik anemi gelişimi için $p=1,0$). Hastaların otoantikörlerine bakıldığında; SLE+Sjogren olan 9 hastanın 9'unda da ANA pozitifdir. 8'inde anti-dsDNA çalışılmış olup 2'sinde sonuç pozitifdir. Bu değerler için SLE hastaları ile SLE+Sjögren hastaları arasında anlamlı fark görülmemiştir (sırası ile $p=0,485$ ve $p=0,713$). RF, 9 SLE+Sjögren hastasının 5'inde pozitif, 4'ünde negatiftir ve SLE hastalarına göre pozitiflik oranı anlamlı olarak yüksektir ($p=0,02$). Anti-SS-A, 9 hastanın 5'inde pozitif, anti-SS-B ise 9 hastadan 4'ünde pozitifdir ve pozitiflik oranı SLE hastalarından daha yüksektir (p değeri sırası ile 0,046 ve 0,025). Hastaların diğer değerleri SLE hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmediği belirlenmiştir (anti-Sm için $p=1,0$, kompleman düşüklüğü için $p=0,442$, anti-kardiyolipin için $p=1,0$, lupus antikoagülan için $p=0,677$, anti- $\beta 2$ glikoprotein 1 için $p=0,461$, anti-CCP için $p=0,281$, anti-RNP-Sm için $p=0,613$, anti-scl-70 için $p=0,227$, anti-nukleozom antikoru için $p=1,0$, anti-histon antikoru için $p=0,594$, anti-Ro-52 için $p=0,099$, anti-sentromer için $p=1,0$, anti-ribozomal P antikoru için $p=1,0$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda SLE tanısı almış olan 239 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi. 01.06.2012-01.06.2020 tarihleri arasında KTÜ Farabi Hastanesi İmmunoloji Kliniği'nce takip edilen hastaların demografik özellikleri, klinik, laboratuvar bulguları ve otoantikörleri ayrıntılı olarak değerlendirildi, literatür ile karşılaştırıldı ve tanımlayıcı bir çalışma yapıldı.

Çalışmamızda kadın hasta oranı %89,1 olup hastalık başlangıç yaşı ortalama 35,62, kadınlar için tanı yaşı ortalaması 35,14 saptandı ve K/E oranı 8,19 olup literatür ile uyumlu bulundu (8,19,23).

Çalışmamızda SLE hastalarında cilt bulguları %66,5 oranında görülmüştür ve cinsiyetler arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,726$). 2006 yılında Henry Lee ve Animesh Sinha tarafından SLE hastalarının cilt bulgularını dökümente etmek amacıyla yapılan bir çalışmada, cilt bulgularının, bizim çalışmamıza yakın oranlarda, %70-80 oranında görüldüğü gösterilmiştir (52). Hastaların oral-nazal tutulumu değerlendirildiğinde çalışmamızdaki hastaların %29,7'sinde oral ya da nazal ülser saptanmıştır. 2002 yılında Avrupa SLE Çalışma Grubu adına Ricard Cervera tarafından yayımlanan Euro-Lupus Cohort adlı çalışmada oral ülser sıklığı %11 olarak tespit edilmiştir (127). Umman'da yapılan çalışmada SLE hastalarında oral ülser %11,9 oranında tespit edilmiştir (128). Çalışmamızda diğer ülkelere göre SLE hastalarında daha fazla oral ülser tespit ettik.

Alopesi çalışmaya alınan hastaların %15,1'inde tespit edilmiş olup; J.A. Yell, J.Mbuagbaw ve S.M.Burge tarafından 1996 yılında yapılan bir çalışmada, çalışmaya alınan hastaların %40'ında skar bırakmayan alopesi görülmüştür (55). İsrail'de bu oran %41, Çin'de %31,5 saptanmıştır (129). 2010 yılında C.M. Grönhagen ve arkadaşları tarafından, 260 hasta üzerinde SLE'nin kutanöz belirtilerinin ve serolojik bulgularının araştırıldığı bir çalışmada hastalarda cilt tutulumu değerlendirildiğinde, en sık görülen non spesifik kutanöz lezyon olarak bulunan skar bırakmayan alopesi, hastaların %9'unda tespit edilmiştir (54).

Hastaların eklem bulguları incelendiğinde, çalışmamızda hastaların %81,2'sinde eklem tutulumu tespit ettik. Çalışmamızda en sık görülen klinik bulgu eklem tutulumu olmuştur. Hopkins ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptıkları çalışmada hastalardaki artrit ya da artralji oranı %62'dir (130). 2010 yılında C.M. Grönhagen ve arkadaşları tarafından 260 hasta üzerinde yapılan çalışmada, SLE hastalarında artrit %86 oranında görülmüştür ve sıklık açısından %87 oranında görülen cilt tutulumundan sonra 2. sırada gelmektedir. Bu çalışmada kadınlarda artrit sıklığı %80 olarak tespit edilmiştir (54). Bizim çalışmamızda ise kadınlarda eklem tutulumu %82,2 dir. 2002 yılında yayımlanan Euro-Lupus Cohort adlı çalışmada hastaların %69'unda artrit tespit edilmiştir (127). 2008'de İran'da SLE hastalarında artrit %65,5 oranında, 2004'te Tunus'ta %78 oranında, 2003'te Umman'da %43 oranında tespit edilmiştir (131).

SLE'li hastalarda hastalık seyri sırasında hastaların %11-54 kadarında perikardial efüzyon görülmektedir (69). Hastalar serözit yönünden değerlendirildiğinde; 33 hastada (%13,8) plevral ya da perikardial efüzyon tespit edilmiş olup 10'unda (%4,18) plevral efüzyon, 18'inde (%7,53) perikardial efüzyon, 5'inde (%2,09) ise hem plevral hem perikardial efüzyon tespit edilmiştir. 2010 yılında C.M. Grönhagen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, SLE ile takip edilen 260 hasta içinde serözit %6 oranında, kadınlarda ise serözit %5 oranında tespit edilmiştir. Arabistanda SLE hastalarında yapılan çalışmada serözit %27,4 görülmüştür. Aynı çalışmada plörit %15,9, perikardit %20,8 oranında tespit edilmiştir (131). Hindistanda yapılan çalışmalarda ise plevral efüzyon %29, perikardial efüzyon %15 oranında tespit edilmiştir (129). 2002'de İsrail'de yapılan çalışmada serözit %18 oranında görülmüştür (131). Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda plevral ve perikardial efüzyon daha az sıklıkta görülmektedir.

Literatüre göre SLE hastalarında LN görülme oranı %50 civarında olup SLE'de böbrek hasarının en yaygın nedenidir; fakat tek nedeni değildir (124). LN insidansı Kafkasyalılarda %14, Asya'da %55, Afrika'da %51 olarak saptanmıştır (85). Hastaların renal tutulumu değerlendirildiğinde 44 hastada (%18,4) SLE renal tutulumu tespit edilmiştir. Euro-Lupus Kohort çalışmasında lupus nefropatisi %16 oranında görülmüştür (127). Hindistan'da renal tutulum %16,6 oranında tespit edilmiştir (129). Tunusta yapılan çalışmada ise renal tutulum %43 oranında tespit edilmiştir. 100 hastanın dâhil edildiği bu çalışmada, renal tutulumu olan 43 hastanın hepsine renal biyopsi yapılmış olup, tümünde glomeruler nefropati tespit edilmiştir (132). 1999 yılında yapılan LUMINA çalışmasında

ise SLE hastalarında renal tutulum %22,7 oranında tespit edilmiştir (133). 2002’de İsrail’de ise SLE hastalarında nefrit %18 oranında tespit edilmiştir (131). Türkiye’de yapılan bir çalışmada, LN ön tanısı ile yapılan renal biyopsi sonucunda, biyopsi yapılan hastaların %66’sında SLE nefriti tespit edilmiştir (134). Bizim çalışmamızda ise renal biyopsi yapılan hastaların %83,3’ünde SLE renal tutulumu tespit ettik. Cinsiyete göre karşılaştırıldığında ise literatür ile uyumlu olarak erkek SLE hastalarında renal tutulum ihtimalinin kadın SLE hastalarından daha fazla olduğunu tespit ettik ($p=0,02$)(124).

Çalışmamızda renal tutulumu olan hastalarda lökopeni-lenfopeni gelişme ihtimali, olmayan hastalardan anlamlı olarak daha fazla görülmüştür ($p=0,02$). Çalışmamızda renal tutulumu olan hastalarda trombositopeni gelişme ihtimalinin de daha sık olduğunu belirledik ($p=0,026$). SLE’nin çeşitli renal tutulum şekilleri vardır, TTP ya da HÜS gibi Trombotik Mikroanjiopatiler SLE renal tutulumunun bir kısmını oluşturmaktadır (135). LUMINA çalışmasında, renal tutulumu olan ve olmayan SLE hastaları karşılaştırıldığında, trombositopeni gelişiminin, SLE nefriti olan hastalarda daha sık görüldüğü ($p=0,02$) gösterilmiştir fakat lökopeni/lenfopeni gelişiminde anlamlı fark saptanmamıştır (136). Çalışmamızda trombositopenisi olan 45 hastadan 14’ünde (%31,1), trombositopenisi olmayan hastalarda ise %15,4 oranında renal hasar görülmüştür. Haifeng Zhao ve arkadaşları tarafından 2010’da yapılan bir çalışmada trombositopenisi olan bir grup SLE hastası ile olmayan bir grup SLE hastası karşılaştırılmış olup trombositopenisi olan grupta renal hasar gelişme ihtimalinin daha fazla olduğu görülmüştür (137). Trombositopeni, LN olan hastalarda kötü prognostik faktörlerdendir (134).

LN’nin aktivasyonunda çift sarmallı DNA antikorlarının serum seviyeleri tipik olarak artar ve SLE’nin klinik aktivitesi arttıkça, genellikle de böbrek fonksiyonunun bozulmasından önce, kompleman C3 ve C4 seviyeleri tipik olarak azalır (82). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda anti-dsDNA antikorlarının renal tutulumu olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı olarak daha sık pozitif görüldüğü ($p<0,01$), C3 veya C4’ün düşüklüğünün de renal tutulumu olmayanlardan daha sık görüldüğü kaydedildi ($p<0,01$).

Anti-Sm çalışmamızdaki 181 hastada çalışılmış olup, %21 oranında pozitif sonuç alınmıştır. Bu oran Güney Afrika’da %42,2, Suudi Arabistan’da %41,6 saptanmıştır (131,138). İspanya’da %4,5, Kafkaslarda %4,4, Euro-Lupus Cohort’ta %10 oranında pozitifdir (127,133). Anti-Sm antikorlarının renal tutulum, nörolojik bozukluk, serözit ile ilişkili olduğu çeşitli yayınlarda doğrulanmıştır (139). Çalışmamızda renal tutulum anti-Sm

pozitifliği arasında anlamlı birliktelik görüldü ($p=0,012$). Çalışmamızda anti-Sm pozitif olan hastalarda renal tutulum sıklığının arttığı görüldü ($p<0,001$). Anti-Sm pozitifliği ile nörolojik tutulum ya da plevral/perikardial efüzyon gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi (sırası ile $p=0,431$ ve $p=0,186$). Umman'da yapılan çalışmada anti-Sm pozitifliği ile alopesinin anlamlı ilişkisi olduğu görüldü; fakat renal tutulum ya da lökopeni-lenfopeni arasında ilişki görülmedi (128). Çalışmamızda ise anti-Sm pozitifliği ile lökopeni-lenfopeni gelişimi arasında anlamlı ilişki görülmüştür ($p<0,001$). Tunus'ta yapılan bir çalışmada renal tutulumu olan ve olmayan SLE hastaları arasında anti-Sm pozitifliği karşılaştırılmış ve renal tutulumu olan grupta anti-Sm pozitifliği %49, renal tutulumu olmayan grupta anti-Sm pozitifliği %33 oranında görülmüş olup anlamlı farklılık tespit edilememiştir ($p=0,13$) (132).

Bazı yazarlar anti-RNP-Sm pozitifliğinin renal hasar gelişiminde koruyucu etkisi olduğundan bahsetmişler (140); fakat çalışmamızda aksine, RNP-Sm pozitifliği ile renal hasar arasında anlamlı birliktelik görülmüştür ($p=0,011$). H.M. Bastian ve arkadaşları tarafından 2002'de yapılan çalışmada anti-RNP-Sm pozitifliğinin renal hasar gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (136). LUMINA çalışmasında da RNP-Sm pozitifliğinin renal tutulumu olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,0003$) (133).

Çalışmamızda SLE hastalarında %30,5 oranında nöropsikiyatrik tutulum olduğunu tespit ettik. SLE hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda nöropsikiyatrik tutulum Arabistan'da %27,6, Tunus'ta %25, İran'da %31,5 saptanmıştır (131,132,141). Euro-Lupus Kohort çalışmasında ise nöropsikiyatrik tutulum %12 olarak belirlenmiştir (127). Çalışmamızda erkek SLE hastalarında nöropsikiyatrik tutulum görülme ihtimali kadın hastalardan daha fazla olarak görülmüştür ($p=0,04$). Euro-Lupus Cohort'ta nörolojik tutulumun kadınlar ve erkekler arasında fark göstermediği görülmüştür (127). Grönhagen ve arkadaşlarının 2010'da yaptığı çalışmada nörolojik tutulum %12 oranında görülmüş olup kadınlarda %10 oranında saptanmıştır (54). Bizim çalışmamızda ise nörolojik tutulum kadınlarda %28,2 oranında görülmüştür.

Euro-Lupus Cohort çalışmasında en sık görülen klinik bulgu %69 ile artrit olmuştur (127). Grönhagen ve arkadaşlarının çalışmasında en sık görülen klinik bulgu %86 oranı ile artrit, en az görülen ise %12 oranında olan nöropsikiyatrik tutulum olmuştur (54). Arabistan'da da artrit %80,4 ile en sık semptom olup, en az görülen klinik bulgu %27,4 ile

serözit olmuştur (131). Tunus'ta da en sık klinik prezentasyon %78 ile eklem tutulumu olmuştur (132).

Çalışmamızdaki hastaların hemogramları incelendiğinde lökopeni/lenfopeni %54,8 oranında görülmüş olup erkek hastalarda anlamlı şekilde daha sık tespit edilmiştir ($p=0,009$). Lenfopeni SLE hastalarında %20-81 oranlarında görülebilmekle beraber lenfopeninin derecesi hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (76). Euro-Lupus Cohort çalışmasında hematolojik tutulum ile cinsiyetler arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (127). Hastaların trombosit değerleri incelendiğinde %18,8 oranında trombositopeni saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak cinsiyetler arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (127). Euro- Lupus Cohortta trombositopeni oranı %9 olarak tespit edilmiştir (127). Diğer ülkelere bakıldığında ise trombositopeni Arabistan'da %10,9, Tunus'ta %12 saptanmıştır (131,132). Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada ise trombositopeni oranı %43, İran'da yapılan çalışmada %44,6 olarak saptanmıştır (138,141).

Hastaların hemogram, biyokimya, periferik yaymaları incelendiğinde hastaların %3,8'inde hemolitik anemi tespit edilmiştir. Coombs pozitif hemolitik anemi görülme oranı %0,83'tür. Hopkins'in 1994'te yaptığı çalışmada ve Avrupa çalışmalarında hemolitik anemi oranı %4, Tunus'ta %6, İran'da %12,5 olarak belirlenmiştir (127,130,132,141).

Çalışmamızda 233 hastada ANA çalışıldı ve bu hastaların %86,7'sinde pozitif sonuç alındı. Euro-Lupus Cohort'ta ANA pozitifliği %96, Güney Afrika çalışmasında %98,42, LUMİNA çalışmasında Kafkaslarda %91,4, İspanyollarda %98,6 olarak tespit edilmiştir (127,133,138). ANA pozitifliği İran'da %93, Arabistan'da %99,7 tespit edilmiştir (131,141). Çalışmamızda ANA pozitifliğinin diğer ülkelerde yapılan çalışmalardan daha az olduğunu görüyoruz. Çalışmamızdaki 218 hastaya anti-dsDNA çalışılmış olup bu hastaların %38,1'inde pozitif sonuç alınmıştır. Güney Afrika çalışmasında anti-dsDNA antikör pozitifliği %66,7, LUMINA çalışmasında İspanyollarda %44,3, Kafkaslarda %21,1 görülmüştür (133,138). Suudi Arabistan'da anti-dsDNA pozitifliği %80,1, İran'da %83 oranında görülmüştür (131,141). Bizim çalışmamızdaki pozitiflik oranının Kafkas ırkına yakın olduğunu görüyoruz.

Lupus antikoagülan çalışmamızdaki 66 hastada çalışılmış olup %16,7 oranında pozitif sonuç elde edilmiştir. Euro-Lupus Cohort'ta da benzer şekilde bu oran %15'tir

(127). Bu oran Suudi Arabistan'da %27 olarak tespit edilmiştir (131). Hindistan'da yapılan çalışmalarda Lupus antikoagülan %16,2 oranında pozitif sonuçlanmıştır (129).

Hastalarımızın kompleman düzeylerini incelediğimizde takip süresince 200 hastada kompleman düzeyi çalışıldığını (C3 ya da C4), bu hastaların 89'unda (%44,5) takip boyunca en az 1 kez C3 ya da C4 değerlerinden birinde düşüklük saptandığını gördük. Güney Afrika'da SLE hastalarında hipokomplementemi %61,2 oranında tespit edilmiştir (138). Tunus'ta SLE hastalarının analiz edildiği bir çalışmada renal tutulumu olan hastalarda kompleman düşüklüğü %51, olmayanlarda ise %46 olarak kaydedilmiştir ve anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,67$)(132). Bizim çalışmamızda ise daha önce de anlatıldığı üzere kompleman düşüklüğü renal tutulumu olan hastalarda anlamlı şekilde daha sık görülmüştür ($p<0,01$). Hipokomplementemi ve anti-dsDNA antikorlarının yükselmesi hastalık aktivitesini göstermekle birlikte LN gelişimini de düşündürür ve daha yüksek riskli histolojik özelliklerle ilişkilidir (142). L. Durcan, M. Petri tarafından yapılan bir çalışmada, SLE hastalarında hipokomplementeminin klinik ve immünolojik ilişkileri gösterilmiştir. C3 ve C4'ün birlikte düşüklüğü, serözit ve perikardit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada C3 veya C4 düşüklüğünün (birlikte veya ayrı şekilde) birçok hematolojik kombinasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Persistan C3 düşüklüğünün renal tutulum, lökopeni, anti-dsDNA antikor gelişimi ve anti-kardiyolipin antikorları ile güçlü ilişkisi olduğu belirtilmiştir (143). M. Ramos-Casals ve arkadaşları tarafından 1992-2003 yılları arasında İspanya'da SLE hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada hipokomplementemi %62 oranında tespit edilmiş ve kadın hastalarda daha sık görülmüştür ($p<0,001$). Kompleman düzeyi normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında, nefropati ($p<0,001$), kutanöz vaskülit ($p=0,023$), anti-dsDNA pozitifliği ($p=0,012$) kompleman düşüklüğü olan hastalarda daha sık görülmüştür. Hemolitik anemi ($p=0,001$) ve anti-fosfolipid antikorlar ($p<0,001$) da daha sık tespit edilmiştir (144). Çalışmamızda kompleman düşüklüğü ile plevral/perikardial efüzyon gelişimi, SLE nefriti gelişimi, lökopeni/lenfopeni gelişimi, trombositopeni gelişimi ve hemolitik anemi gelişimi arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı ilişki tespit edildi (sırası ile $p=0,04$, $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,023$).

Çalışmamızda anti-RNP-Sm %13,7 pozitif sonuçlandı. Anti-RNP-Sm pozitifliği renal tutulum ile ($p=0,011$) ve lökopeni-lenfopeni gelişimi ile ($p<0,001$) anlamlı olarak ilişkilendirildi. M. Abu Shakra ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada anti-RNP-Sm

SLE hastaları içinde %18 oranında pozitif saptanmıştır (145). 1992 yılında F.J. Lopez Longo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, anti-RNP-Sm antikorlarının saptanmasının lupus nefropatisinde iyi prognostik faktör olduğu ileri sürülmüştür (146). Anti-RNP-Sm pozitifliğinin lökopeni-lenfopeni gelişimi ile anlamlı ilişkisi olduğunu destekleyecek literatür görülememiştir.

Anti-SS-A pozitifliği %25,1, anti-SS-B pozitifliği %14,3'tür. Anti-SS-A pozitifliği ile hemolitik anemi gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,04$). Anti-SS-B ile herhangi bir klinik bulgu arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi. Güney Afrika'da yapılan çalışmada anti-SS-A %60,5, anti-SS-B %28,4 pozitif saptanmıştır. Bu çalışmada anti-SS-A antikorlarının renal hasar, psikoz ve malar rash gelişimi ile anlamlı birlikteliği saptanmış; fakat hemolitik anemi ile ilişki kurulamamıştır. Anti-SS-B antikorlarının ise raynaud fenomeni ve serözit ile negatif ilişkisi saptanmıştır (138). ANA negatif SLE hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada anti-SS-A otoantikolarının interstisyel pnömoni gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (147). Euro-Lupus Cohort'ta anti-SS-A %25, anti-SS-B %19 oranında pozitif saptanmıştır (127). LUMINA çalışmasında sırası ile anti-SS-A ve anti-SS-B, İspanyollarda %31,3 ve %0, Kafkaslar'da %36,8 ve %4 oranında saptanmıştır (133). Çek Cumhuriyeti'nde 2007'de yapılan bir çalışmada anti-SS-A antikorları ile fotosensitivite, pnömoni ve renal tutulum arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada anne serumunda anti-SS-A ve anti-SS-B otoantikolarının varlığının yenidoğanlarda kardiyak ileti sisteminde konjenital bozukluklar ile olan ilgisi gösterilmiştir (148).

Anti-Scl70 (topoizomeras-I antikor olarak da anılır), çalışmamızda %2,5 oranında pozitif sonuçlanmış olup çalışmamıza alınan klinik bulgular ile anlamlı ilişkisi tespit edilmemiştir. Umman'da bu oran %38 oranında tespit edilmiştir (128). Grönhagen ve arkadaşlarının 260 SLE hastası üzerinde yaptığı çalışmada sadece 2 hastanın anti-Scl70 antikor pozitif sonuçlanmıştır (54). Michael Mahler'in 2010 yılında yaptığı çalışmada anti-Scl70 %7,7 oranında pozitif saptanmış ve bu otoantikorum SLE hastalarında, sağlıklı kontrol grubundan daha yüksek oranda pozitif saptandığına değinilmiştir (149). M. Fredi tarafından 2014 yılında İtalya'da 319 hasta üzerinde yapılan çalışmada, anti-Scl70, 3 hastada pozitif sonuç vermiştir (150).

Anti-Jo1 çalışmamızda 181 hastada çalışılmış olup tümünün sonucu negatiftir. Grönhagen ve arkadaşlarının 260 SLE hastası üzerinde yaptığı çalışmada sadece 1 hastada

anti-Jo1 pozitif sonuçlanmıştır (54). M. Fredi'nin çalışmasında 319 hastadan 2'sinde pozitif sonuç alınmıştır (150). Umman'da yapılan çalışmada ise anti-Jo-1 %10 oranında pozitif saptanmıştır (128). M. Fredi ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları çalışmada anti-Jo-1 antikörleri %0,37 oranında görülmüştür ve herhangi bir klinik bulgu ile ilişkilendirilememiştir (150).

Anti-nükleozom antikoru çalışmamızda 129 hastada çalışılmış olup çalışanlar içinde %14,7 oranında pozitif saptanmıştır. Çek Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada anti-nükleozom antikörleri %73 oranında pozitif saptanmıştır. Bu nedenle bu antikörlerin SLE'de anti-dsDNA'dan daha duyarlı bir SLE belirteci olduğu düşünülmüş ve LN için spesifik bir gösterge olarak tanımlanmıştır (148). SLE'de anti-nükleozom antikörlerinin titreleri ile hastalık ciddiyeti arasında korelasyon gösterilmiştir (151). Timothy Li ve arkadaşlarının 2013 yılında SLE tanılı 50 hasta ile 49 kişilik sağlıklı bir grup arasında yapılan çalışmada anti-nükleozom antikörleri %88 pozitif saptanmış ve hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (152). Çalışmamızda literatüre göre anti-nükleozom antikörlerinin daha az çalışıldığını ve pozitiflik oranının daha düşük olduğunu gördük. Çalışmamızda anti-nükleozom antikörleri ile lökopeni/lenfopeni gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit ettik ($p=0,007$). Literatürde bu bulguyu destekleyecek çalışma bulamamak da, hastalık aktivitesi ile birlikte gelişebilen lökopeni/lenfopeni durumunun bir hastalık aktivitesi belirteci olan anti-nükleozom antikörleri ile anlamlı ilişkisinin olması anlaşılabilir bir durumdur.

Anti-histon antikörleri 129 hastada çalışılmış olup çalışanların 18'inde (%14,0) pozitif sonuçlanmıştır. 2006 yılında Ghedira ve arkadaşları tarafından Fransa'da yapılan bir çalışmada anti-histon antikörleri ile anti-dsDNA antikörlerinin varlığı arasında bir korelasyon bulunmuştur. Anti-histon antikörleri bu çalışmada SLE hastalarında renal hasarla ilişkili olarak gösterilmiştir ve SLE'de böbrek hastalığı için anti-dsDNA'dan daha yüksek özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değere sahip oldukları gösterilmiştir (153). Çalışmamızda ise renal hasarla anti-histon antikörleri arasında ilişki gösterilemedi ($p=0,06$). Çalışmamızda anti-histon antikörleri ile cilt tutulumu ve lökopeni-lenfopeni arasında anlamlı ilişki görüldü ($p=0,023$ ve $p=0,011$). Çek Cumhuriyeti'nde yapılan bir çalışmada anti-histon antikörleri %5 oranında pozitif saptanmıştır. Bu antikörler ayrıca ortaya çıkan hastalığın gelişmesinden önce gözlemlendikleri için prognostik öneme sahiptirler (148). İsrail'de 1998 yılında yapılan bir çalışmada SLE hastalarında anti-histon

antikorlarının %50-70 pozitif olduğu, aktif hastalığı olanlarda ise %80'den fazla pozitifliği olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada anti-histon antikorlarının ilaç ilişkili lupusta önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir ($p=0,016$) (151). 2008'de Çin'de yapılan bir çalışmada SLE hastalarında anti-histon antikorları %38 oranında pozitif saptandı ve bu antikorların nöropsikiyatrik lupusta, SLE hastalarından daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır ($p<0,01$) (154).

Anti-Ro-52 antikorları çalışmamızda 139 hastada çalışılmış olup 24'ünde (%17,3) pozitif saptanmıştır. Bu hastaların 23'ü kadın 1'i erkektir. 2012 yılında İran'da Maryam Rastin, Mahmoud Mahmoudi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 98 hastada pozitif olup bunların 35'i kadın, 2'si erkektir ve erkeklerde daha az oranda görülmesi çalışmamızı desteklemektedir ($OR=7,3$, 95% $CI=1,5-34,2$) (155). Çalışmamızda anti-Ro-52 otoantikorları ile hemolitik anemi gelişimi arasında anlamlı ilişki görülse de ($p=0,036$), literatürle desteklenememiştir.

Anti-ribozomal P antikorları çalışmamızda %5,5 oranında pozitif saptanmıştır. 2020'de Çin'de yapılan bir çalışmada, çalışmaya alınan SLE hastalarında %31,6 oranında anti-ribozomal P antikor pozitifliği görülmüştür. Bu çalışmaya göre, pozitif anti-dsDNA'ya veya anti-ribozomal P'ye sahip hastalarda hastalık başlangıç yaşı daha erken olmakta ve anti-ribozomal P pozitif olanlarda ciltte eritem görülme insidansı negatif gruptan oldukça yüksek görülmektedir (156). Bizim çalışmamızda ise, çalışmada bakılan klinik bulgular ile anti-ribozomal P arasında anlamlı birliktelik görülmemiştir. İtalya'da M. Fredi ve arkadaşları tarafından 2014'te yapılan bir çalışmada ise anti-ribozomal P %2,41 oranında pozitif saptanmıştır ve pozitif olanlar ile lökopeni gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (150).

Anti-sentromer antikorları çalışmamızda %5,4 oranında pozitif olup; pozitif olan hastalarda cilt tutulumunun daha sık görüldüğü saptanmıştır ($p=0,044$). M. Fredi ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları çalışmada anti-sentromer antikorları %0,98 oranında görülmüştür ve herhangi bir klinik bulgu ile ilişkilendirilememiştir (150). 2006 da İspanya'da N. Respaldiza, I. Wichmann ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SLE hastalarında anti-sentromer antikorları %1,96 oranında pozitif saptanmıştır. Antikor pozitif SLE hastaları ile negatif olanların klinik bulguları karşılaştırıldığında nodüler vaskülit gelişimi dışında ($p=0,025$) anlamlı farklılık görülmemiştir (157).

Anti-kardiyolipin antikorları çalışmamızda %19,7 oranında pozitif saptanmıştır. aCL IgM %9,82, IgG ise %11,6 pozitif sonuçlanmıştır. Güney Afrikada yapılan çalışmada anti-kardiyolipin antikorları %44,4 pozitif sonuçlanmış olup bunların IgG %44,4 IgM %11,1 oranında pozitif sonuçlanmıştır (138). Hindistan’da yapılan çalışmada aCL %37,8, İran’da %25, Tunus’ta %66 oranında pozitif saptanmıştır (129,132,141). Euro-Lupus Cohort çalışmasında aCL IgG%24, IgM %13 oranında pozitif saptanmıştır (127). Çalışmamızda aCL antikorları ile plevral-perikardial efüzyon gelişimi arasında anlamlı ilişki görüldü ($p=0,042$). Buna karşın N.D.Hopkinson’un çalışmasında plörezi ya da perikardit gelişimi ile aCL antikorları arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (130).

a β 2-GPI 44 hastada çalışılmış olup 8’inde (%18,2) pozitif sonuç alınmıştır. a β 2-GPI antikoru ile çalışmamızda bakılan herhangi bir klinik durum arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Savino Sciascia ve arkadaşları tarafından 2019’da yapılan bir çalışmada a β 2-GPI antikoru, SLE hastalarında %25,8 oranında tespit edilmiştir (158). Tunus’ta yapılan çalışmada 58 hastada a β 2-GPI çalışılmış ve 8 hastada (%13,7) pozitif sonuç alınmıştır (132). İsveç’te yapılan bir kohortta aPL antikorları ile LN gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, aPL pozitifliği ve seviyeleri LN oluşumu ile ilişkilendirilememiştir (159). Bizim çalışmamızda da aPL antikorları ile LN gelişimi arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir.

Anti-fosfolipid antikorları, SLE hastalarında trombositopeni, hemolitik anemi, arterial veya venöz tromboz, tekrarlayan fetal kayıplar ile ilişkilendirilmiştir (160). Çalışmamızda bu bulgular ile uyumlu sonuç elde edemedik.

Sfiliz tarama testinin yanlış pozitif sonuç vermesi, SLE hastalarında karakteristik bir bulgudur. Almanya’da yapılan bir çalışmada SLE’li 145 hastadan 20’sinde Sfiliz tarama testleri (VDRL ya da RPR) pozitif saptanmıştır. Sfiliz tarama testi negatif olan hastalarda SLE’nin daha agresif seyrettiği ($p<0,001$) ve renal tutulumun daha sık olduğu görülmüştür ($p=0,026$) (161). Sfiliz antikoru çalışmamızda 47 hastada çalışılmış olup tümünde negatif sonuç alınmıştır.

RF çalışmamızdaki hastalarda %13 oranında pozitif saptanmış olup çalışmamızda herhangi bir klinik bulgu ile anlamlı birlikteliği görülmemiştir. Julie M. Robertson ve Judith A. James tarafından yapılan bir çalışmada SLE hastalarından saklanan numuneler RF’nin artrit başlangıcından önce olup olmadığını belirlemek için analiz edilmiştir. 130

hastadan 17'sinde (%13), RF'nin artrit başlangıcından ortalama 2,1 yıl önce pozitif olduğu ve bunların 16'sının sonunda inflamatuvar artrit geliştirdiği görülmüştür (162). İran'da yapılan çalışmalarda RF, SLE hastalarının %9,7'sinde pozitif, Umman'da %22 oranında pozitif saptanmıştır (128,141). Güney Afrika'da bu oran %10,1'dir (138). A. Fedrigo ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları çalışmada, çalışmaya dâhil edilen SLE hastalarında %24,8 oranında RF pozitifliği saptanmış ve bu çalışmada deforme edici artrit ile RF arasında pozitif ilişki görülmüştür (163). Caccarelli ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Jaccoud artropatisi olan hastalarda RF pozitifliğinin olmayanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (163). Çalışmamızda ise literatürün aksine, artrit/artralji gelişimi ile RF birlikteliği arasında anlamlı ilişki görülmemiştir ($p=1,0$).

Çalışmamızda SLE+AFS olan 17 hasta (%7,5) mevcuttur. Euro-Phospholipid Project, R. Cervera ve arkadaşları tarafından 1999 yılında başlanan multisentrik bir proje olup hastaların %36'sı SLE+AFS olarak takip edilmiştir (164). SLE+AFS olan hastaları SLE hastaları ile karşılaştırdığımızda, çalışmamıza dâhil ettiğimiz klinik bulgular arasından oral-nazal ülser gelişiminin SLE hastalarında daha sık olduğunu belirledik ($p=0,039$). Euro-Phospholipid Project çalışmasında ise, SLE+AFS olan hastalarda artrit, livedo retikularis, trombositopeni ve lökopeni daha fazla görülmüş ve kadın hastalarda artrit ve livedo retikularis epizotlarının daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (164). 2001 yılında K. E. Moss ve D.A.Isenberg tarafından Londra'da yapılan bir çalışmada SLE+AFS olan hastalarda renal tutulumun yalnız SLE olan hastalardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Nefrotik sendromun yalnız SLE hastalarında daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir ($p<0,05$). Glomeruler kapiller tromboz SLE+ AFS olan hastalarda daha fazla görülmüştür ($p<0,01$) (165). Çalışmamız bu anlamda literatür ile uyumlu sonuçlanmamıştır. Çalışmamızda SLE+AFS olan 18 hastanın 1'inde ANA çalışılmamış, 16'sında ANA pozitif (%94) saptanmıştır. Anti-dsDNA ise %27,8 oranında pozitifdir. Euro-Phospholipid Project çalışmasında SLE+AFS olan hastalarda ANA %59,7, anti-dsDNA antikorları, çalışmamızla uyumlu olarak, %29,2 oranında pozitif saptanmıştır (164).

Çalışmamızda SLE sekonder Sjögren Sendromu olan 9 hasta olup, hastalarımızın %3,8'ini oluşturmaktadır. Bakılan klinik bulgular açısından SLE hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmemiştir. 1998-2008 yılları arasında Çin'deki hastalar üzerinde D Xu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SLE hastalarında,

SLE sekonder Sjögren olan hastalara göre malar rash daha sık görülmüştür ($p=0,021$). Yine aynı çalışmada kuru ağız ve kuru göz semptomları SLE sekonder Sjögren hastalarında daha sık görülmüştür (her 2 semptom için de $p<0,001$). 2 hasta grubu arasında renal tutulum açısından anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,736$); fakat renal tübüler asidoz SLE sekonder Sjögren olan olgularda anlamlı olarak daha fazla ($p<0,001$), nefrotik sendromun ise yalnız SLE hastalarında daha fazla görüldüğü ($p=0,002$) tespit edilmiştir (166). Çalışmamızda çalışılan antikorlar ile 2 hasta grubu arasında karşılaştırma yapıldığında ise, SLE sekonder Sjögren Sendromu olan hastalarda anti-SS-A, anti-SS-B, RF'nin, yalnız SLE olan hastalardan anlamlı olarak daha sık pozitif görüldüğü tespit edildi (p değerleri sırası ile 0,046, 0,025, 0,02). Çin'de yapılan çalışmada da çalışmamızla benzer şekilde bu 3 otoantikorun SLE sekonder Sjögren Sendromu olan hastalarda, SLE hastalarından, anlamlı olarak daha sık tespit edildiği görülmüştür (p değerleri her 3 otoantikor için $<0,001$). Diğer antikorlar için de Çin'de yapılan çalışmada, 2 hasta grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (166).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- SLE çeşitli klinik bulgularla seyredebilmekte ve hastalığın şiddeti de değişkenlik göstermektedir. Farklı klinik belirtilerle seyretmesi hastalığın tanısında zorluk oluşturur. Bu nedenle hastalar semptomlar açısından ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.
- SLE hastalarında en sık görülen bulgular eklem bulgularıdır. 2. sıklıkta cilt bulguları görülmektedir.
- SLE hastalarında anemi başta kronik hastalık olmak üzere pek çok sebebe bağlı olarak gelişebilir. Hemolitik anemi de göz önünde bulundurulmalı ve diğer laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirme yapılmalıdır.
- SLE tanılı hastaların takibinde majör organ tutulumu açısından dikkatli olunmalı, hastalar ayrıntılı sorgulanmalıdır.
- SLE hastalarının takibinde renal tutulumu tespit etmek için mutlaka böbrek fonksiyon testleri ve spot idrar ya da 24 saatlik idrarda protein atılımı bakılmalıdır.
- SLE renal tutulumu olan hastalarda lökopeni/lenfopeni, trombositopeni daha sık görülmektedir.
- Anti-dsDNA, anti-Sm, anti-RNP-Sm pozitif olan hastalar renal tutulum açısından yakın takip edilmelidir.
- Kompleman düşüklüğü, SLE’de hastalık aktivasyonu ile ilişkili olup hastalar lökopeni/lenfopeni, hemolitik anemi, trombositopeni, serözit gelişimi, LN gelişimi açısından değerlendirilmelidirler.
- Erkek SLE hastalarında LN, nöropsikiyatrik tutulum, lökopeni/lenfopeni gelişimi kadın SLE hastalarından daha sıktır.
- Çalışmamızda anti-RNP-Sm, anti-nükleozom ve anti-histon antikor pozitifliklerinin lökopeni/lenfopeni gelişimi ile anlamlı ilişkisi olduğunu saptadık, fakat literatür ile destekleyemedik.
- Anti-Ro52 antikorları ile hemolitik anemi gelişimi arasında, anti-Sentromer antikorları ile cilt tutulumu arasında anlamlı ilişki tespit ettik fakat literatür ile destekleyemedik.
- Bu konularda daha fazla çalışma yapılarak sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep 1;71(9):1400–12.
2. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, Van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2.
3. O'Neill S, Cervera R. Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Dec;24(6):841–55.
4. Rahman A, Isenberg DA. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358:929–39.
5. Aringer M. EULAR / ACR Classification Criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49:14–7.
6. Merrell M, Shulman LE. Determination of Prognosis in Chronic Disease, Illustrated by Systemic Lupus Erythematosus. *J Chronic Dis*. 1954;1(1):12–32.
7. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic Lupus Erythematosus: Emerging Concepts. Part 1: Renal, Neuropsychiatric, Cardiovascular, Pulmonary, and Hematologic Disease. *Ann Intern Med*. 1995;122(12):940–50.
8. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: A Comparison of Worldwide Disease Burden. *Lupus*. 2006;15(5):308–18.
9. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):257–68.
10. Petri M. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(5):847–58.
11. Block SR, Winfield JB, Lockshin MD, D'Angelo WA, Christian CL. Studies of Twins with Systemic Lupus Erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. *Am J Med*. 1975;59(4):533–52.
12. Lawrence JS, Martins CL, Drake GL. A Family Survey of Lupus Erythematosus. 1. Heritability. *J Rheumatol*. 1987;14(5):913–921.
13. Boackle SA. Advances in Lupus Genetics. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(5):561–8.
14. Kwon YC, Chun S, Kim K, Mak A. An update on the Genetics of Systemic Lupus Erythematosus: Genome-Wide Association Studies and Beyond. *Cells*.

2019;8(10):1–17.

15. Jeffries MA, Dozmorov M, Tang Y, Merrill JT, Wren JD, Sawalha AH. Genome-wide DNA methylation patterns in CD4⁺ T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Epigenetics*. 2011;6(5):593–601.
16. Barcellos LF, May SL, Ramsay PP, Quach HL, Lane JA, Nititham J, et al. High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. *PLOS Genet*. 2009;5(10):e1000696.
17. Yalçın B. Major doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleri: Genel özellikleri ve hastalıklarla ilişkisi. *Turkderm Deri Hast ve Frengi Ars Derg*. 2013;47(Özel sayı 1):12–7.
18. Schur PH. Review Genetics of Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*. 1955;4(6):425–37.
19. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and Menopausal Factors and Risk of Systemic Lupus Erythematosus in Women. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1251–62.
20. Li J, May W, McMurray RW. Pituitary Hormones and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(12):3701–12.
21. Gonza M, Durand-carbajal M, Lara-reyes P, Jime L, Romero-dı J. Menopause Hormonal Therapy in Women With Systemic Lupus Erythematosus. 2007;56(9):3070–9.
22. Hahn BH, Ebling F, Singh RAMR, Singh RAMP, Karpouzas G, La A. Cellular and Molecular Mechanisms of Regulation of Autoantibody Production in Lupus. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1051:433–41.
23. Kotzin BL. Systemic Lupus Erythematosus Review. *Cell*. 1996;85:303–6.
24. Valencia X, Yarboro C, Illei G, Peter E, Valencia X, Yarboro C, et al. Deficient CD4⁺CD25^{high} T Regulatory Cell Function in Patients Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol*. 2015;178:2579–88.
25. Mun LE, Janko C, Grossmayer GE, Frey B, Voll RE, Kern P, et al. Remnants of Secondarily Necrotic Cells Fuel Inflammation in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1733–42.
26. Disease A. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(10):1415–20.
27. Katsuyama T, Tsokos GC, Moulton VR. Aberrant T Cell Signaling and Subsets in Systemic Lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9(May).
28. Pugh-bernard AE, Cambier JC. B Cell receptor signaling in human systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:451–5.
29. Kim SJ, Lee K, Diamond B, Diamond B. Follicular Helper T Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2018;9(August).

30. Hamilton JA, Chen H, John H. Autoreactive B cells in SLE , villains or innocent bystanders ? WILEY. 2019;292(1):120–38.
31. Cruz-González DJ, Gómez-Martin D, Layseca-Espinosa E, Baranda L, Abud-Mendoza C, Alcocer-Varela J, González-Amaro R M-UA. Analysis of the Regulatory Function of NK Cells From Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(3):288–300.
32. Rubertone M V, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, Ph D, Harley JB, et al. Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2014;349:1526–33.
33. Bengtsson AA, Lars R. Role of interferons in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):415–28.
34. Parks CG, Souza A De, Santos E, Barbhaiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2017;31(3):306–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.005>
35. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):497–505.
36. Erythematosus SL. Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110–21.
37. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: An update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(5):490–7.
38. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):342–51.
39. Tench CM, Mccurdie I, White PD, Cruz DPD. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Br Soc Rheumatol*. 2000;39(11):1249–54.
40. Ergüven M, N ETEK, Yilmaz Ö, Yildiz N. Sistemik Lupus Eritematozus Vakalarında Klinik Prezantasyon ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi. *Çocuk Derg*. 2007;7(4):240–6.
41. Mahmoud K, Zayat A, Vital EM. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythmatosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Sep;29(5):486–92.
42. Grossman JM, Clinical A. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):495–506.
43. Weissman BN, Rappoport AS, Sosman JL SP. Radiographic Findings in the Hands in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Radiology*. 1978;126(2):313–7.
44. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, Mo U, Schneider M. Jaccoud ’ s Arthropathy in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):157–65.
45. Budhram A, Chu R, Ioannidis G. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a

- systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2014;23(11):1156–63.
46. Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, Ibanez D, Å DDG. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus : factors associated with referral for bone mineral density studies , prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus*. 2004;13(6):436–41.
 47. Panopalis P, Yazdany J. Bone Health in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(3):177–84.
 48. Liang Y, Leng RX, Pan HF YD. Associated Variables of Myositis in Systemic Lupus Erythematosus : A Cross-Sectional Study. *Med Sci Monit*. 2017;23:2543–9.
 49. Yunus MB. The Prevalence of Fibromyalgia in Other Chronic Pain Conditions. *Pain Res Treat*. 2012;2012:Article ID 584573.
 50. Middleton GD, Mcfarlin JE, Lipsky PE, Al MET. THE PREVALENCE AND CLINICAL IMPACT OF FIBROMYALGIA IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Arthritis Rheum*. 1994;37(8):1181–8.
 51. Article O, Care A. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus and Cutaneous Lupus in a Predominantly White Population in the United States. *Arthritis Care Res*. 2015;67(6):817–28.
 52. Lee HJ, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus : Understanding of clinical features , genetic basis , and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity*. 2006;39(6):433–44.
 53. Ribero S, Sciascia S, Borradori L, Lipsker D. The Cutaneous Spectrum of Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):291–305.
 54. Grönhagen CM, Gunnarsson I, Svenungsson E NF. Cutaneous manifestations and serological findings in 260 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19(10):1187–94.
 55. Mbuagbaw JAYJ, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1996;135(3):335–62.
 56. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, et al. Cutaneous lupus erythematosus : First multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):444–54.
 57. Grönhagen CM, Foröd CM, Linder M, Granath F NF. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs : a population-based matched case – control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):296–305.
 58. Lourenc SV, Sotto N, Vilela AC, Menta M, Nico S. Lupus erythematosus : clinical and histopathological study of oral manifestations and immuno- histochemical profile of epithelial maturation. *J Cutaneous Pathol*. 2006;33(10):657–62.
 59. Menzies S, O’Shea F, Galvin S WB. Oral manifestations of lupus. *Ir J Med Sci*. 2018;187(1):91–3.

60. Robson AK, Burge SM MP. Nasal mucosal involvement in lupus erythematosus. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1992;17(4):341–3.
61. Kusyairi KA, Gendeh BS, Sakthiswary R, Shaharir SS, Haizlene AH, Yusof KH. The spectrum of nasal involvement in systemic lupus erythematosus and its association with the disease activity. *Lupus.* 2016;25(5):520–4.
62. Udompanich S, Chanprapaph K, Suchonwanit P. Hair and Scalp Changes in Cutaneous and Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2018;19(5):679–94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0363-8>
63. Chanprapaph K, Udompanich S, Visessiri Y, Ngamjanyaporn P, Suchonwanit P. Non-scarring alopecia in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study with trichoscopic, histopathological and immunopathological analyses. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(6):1319–29.
64. Barile-Fabris L, Hernández-Cabrera MF B-GJ. Vasculitis in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16(9):440–6.
65. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, Brito-Zerón P, Bové A, Delgado G, Cervera R, Ingelmo M FJ. Vasculitis in Systemic Lupus Erythematosus Prevalence and Clinical Characteristics in 670 Patients. *Med.* 2006;85(2):95–104.
66. Giannelou M, Mavragani CP. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus : A comprehensive update. *J Autoimmun.* 2017;82:1–12.
67. Piranavan P, Perl A. Management of cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(13):1617–28.
68. Dhakal BP, Kim CH, Al- SG, Oliveira GH. Author ' s Accepted Manuscript Heart failure in systemic lupus erythematosus Heart Failure in Systemic Lupus Erythematosus. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(3):187–97.
69. Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13(3):206–18.
70. Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin NA.* 2014;40(1):51–60.
71. Amarnani R, Yeoh S, Denny EK, Wincup C. Lupus and the Lungs : The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med.* 2021;7:article 610257.
72. Kamen DL, Strange C. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):479–88.
73. Newman K, Owlia MB, El-hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus — Old and new. *Autoimmun Rev.* 2013;12(7):784–91.
74. Velo-garcía A, Guerreiro S, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun.* 2016;74:139–60.

75. Levine AB, Erkan D. Clinical Assessment and Management of Cytopenias in Lupus Patients. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(4):291–9.
76. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. Review The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2010;49(12):2243–54.
77. Muscal E, Brey RL. Neurologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adults. *Neurol Clin NA.* 2010;28(1):61–73.
78. Zirkzee MEJ, Huizinga TW. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus : Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs.* 2016;76(4):459–83.
79. Moore E, Huang MW, Putterman C. Advances in the diagnosis , pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(2):152–8.
80. Bhangle SD, Kramer N, Rosenstein ED. Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders : review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int.* 2013;33(8):1923–32.
81. Alessi H, Dutra LA, Braga-neto P, Pedroso JL, Toso FF, Barsottini OGP. Neuropsychiatric Lupus in clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr.* 2016;74(12):1021–30.
82. Anders H, Saxena R, Zhao M, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1):1–7.
83. Salgado ADZ, Herrera-diaz C. Lupus Nephritis : An Overview of Recent Findings. *Autoimmun Dis.* 2012;2012:Article ID 849684.
84. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Glomerular Diseases Update on Lupus Nephritis. *Glomerular Dis.* 2017;12(5):825–35.
85. Imran TF, Yick F, Verma S, Estiverne C. Lupus nephritis : an update. *Clin Exp Nephrol.* 2016;20(1):1–13.
86. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, Stokes MB, Agati VDD, Markowitz GS. Article Sensitivity and Specificity of Pathologic Findings to Diagnose Lupus Nephritis. *Am Soc Nephrol.* 2019;14(11):1605–15.
87. Li Z, Xu D, Wang Z, Wang Y, Zhang S, Li M, et al. Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(11):1127–38.
88. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(1):165–75.
89. Ebert EC HK. Gastrointetinal and Hepatic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(5):436–41.
90. Sultan SM, Ioannou Y ID. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;38(10):917–32.
91. Grover S, Rastogi A, Singh J, Rajbongshi A, Bihari C. Spectrum of

- Histomorphologic Findings in Liver in Patients with SLE : A Review. *Hepat Res Treat.* 2014;2014:Article ID 562979.
92. Davies JB, Kumar P. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophtalmol.* 2008;19(6):512–8.
 93. Cunningham ET, Tabbara KF, Zierhut M, Cunningham ET, Tabbara KF, Zierhut M. Systemic Lupus Erythematosus and the Eye. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(8):1143–5.
 94. Petri M, Orbai AM, Alarcón 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.
 95. Koichiro O. Which is the best SLE activity index for clinical trials? *Mod Rheumatol.* 2020;31(1):20–8.
 96. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee. The American College of Rheumatology Response Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Clinical Trials Measures of Overall Disease Activity. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3418–26.
 97. Aringer M. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2019;110:102374.
 98. Gavand P, Serio I, Arnaud L, Costedoat-chalumeau N, Carvelli J, Dossier A, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome : A study of 103 episodes in 89 adult patients ☆. *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):743–9.
 99. Pisetsky DS, Bossuyt X, Meroni PL. ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmun Rev.* 2019;18(12):102400.
 100. Wang X, Xia Y. Anti-double Stranded DNA Antibodies : Origin , Pathogenicity , and Targeted Therapies. *Front Immunol.* 2019;10:1667.
 101. Soo S, Seung A, Jung M, Yoo J, Won S, Jason L, et al. Anti-Smith antibody is associated with disease activity in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2019;39(11):1937–44.
 102. Fischer-betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3):397–414.
 103. Izmirly PM, Halushka MK, Rosenberg AZ, Whelton S, Rais-bahrami K, Nath DS, et al. Clinical and Pathologic Implications of Extending the Spectrum of Maternal Autoantibodies Reactive with Ribonucleoproteins Associated with Cutaneous and Now Cardiac Neonatal Lupus from SSA/Ro and SSB/La to U1RNP. *Autoimmun Rev.* 2017;16(9):980–3.
 104. Choi MY, FitzPatrick RD, Buhler K, Mahler M, Fritzler MJ. A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2020;19(3):102463.

105. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2017;76:10–20.
106. Schreiber K, Sciascia S, De Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2018;4:17103.
107. Lehmann P, Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2009;8(6):456–61.
108. Aparicio-soto M, Sánchez-hidalgo M, Alarcón-de-la-lastra C. An update on diet and nutritional factors in systemic lupus erythematosus management. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):118–37.
109. Dwyer TO, Durcan L, Wilson F. Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta- analyses. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):204–15.
110. Neill SGO, Isenberg DA. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus : www.lupus-journal.com. 2006;15(11):778–83.
111. Improvement P. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020;172(11):81–96.
112. Horizon AA, Wallace DJ. Risk : benefit ratio of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3(4):273–8.
113. Therapy FON. Nonsteroidal anti-in – ammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9(8):566–72.
114. Davis LS, Reimold AM. The SLE review series : working for a better standard of care Research and therapeutics — traditional and emerging therapies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2017;56(1):100–13.
115. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2020;80(1):14–25.
116. Porta S, Danza A, Saavedra MA, Carlomagno A. Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus . Ten Questions and Some Issues. *J Clin Med Rev.* 2020;9(9):2709.
117. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(3):411–9.
118. Costedoat-Chalumeau N, Dunogu   B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: A multifaceted treatment in lupus. *Press Medicale [Internet].* 2014;43(6Pt2):167–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.03.007>
119. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736–45.
120. Aringer M SM. Management des systemischen Lupus erythematoses. *Internist*

(Berl). 2016;57(11):1052–9.

121. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A TC. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):715–22.
122. Signorini V, Elefante E, Zucchi D, Trentin F, Bortoluzzi A, Tani C, et al. Review One year in review 2020 : systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(4):592–601.
123. Ocampo-piraquive V, Nieto-aristizábal I, Cañas CA, Nieto-aristizábal I, Carlos A. Mortality in systemic lupus erythematosus : causes , predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):1043–53.
124. Parikh S V, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis : Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(2):265–81.
125. Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(4):465–71.
126. Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(4):218.
127. European Working Party on SLE; Ricard CERVERA. Lessons from the “ Euro-Lupus Cohort .” *Ann Intern Med*. 2002;133(8):530–6.
128. Al-Maini MH, El-Ageb EM, Al-Wahaibi SS, Al-Farsi Y, Richens ER. Demographic , autoimmune , and clinical profiles of patients with systemic lupus erythematosus in Oman. *Rheumatol Int*. 2003;23(4):186–91.
129. A N Malaviya, A N Chandrasekaran, A Kumar PNS. Lupus Around the World Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus*. 1997;6(9):690–700.
130. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(10):675–80.
131. Al Arfaj AS, Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus*. 2009;18(5):465–73.
132. Houman MH, Smiti-Khanfir M, Ghorbell I Ben, Miled M. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: Demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus*. 2004;13(3):204–11.
133. Alarcón GS, Friedman AW, Straaton K V., Moulds JM, Lisse J, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus*. 1999;8(3):197–209.
134. Tuğrul S, Gülsen Y. LUPUS NEFRİTİ. *Türk Nefroloji Diyal ve Transplant Derg*. 1995;3:137–40.
135. Kiremitci S, Ensari A. Son Gelişmeler Işığında Lupus Nefriti Patogenezi. *Turkish*

- Nephrol Dial Transplant J. 2014;23(3):175–80.
136. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ, Baethge BA RJ. Systemic Lupus Erythematosus in Three Ethnic Groups XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002;11(3):152–60.
 137. Zhao H, Li S, Yang R. Thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: Significant in the clinical implication and prognosis. *Platelets*. 2010;21(5):380–5.
 138. Tikly M, Burgin S, Mohanlal P, Bellingan A, George J. Autoantibodies in black South Africans with systemic lupus erythematosus: Spectrum and clinical associations. *Clin Rheumatol*. 1996;15(3):261–5.
 139. Arroyo-Ávila M, Santiago-Casas Y, McGwin G, Cantor RS, Petri M, Ramsey-Goldman R, et al. Clinical associations of anti-Smith antibodies in PROFILE: a multi-ethnic lupus cohort. *Clin Rheumatol*. 2015;34(7):1217–23.
 140. Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity*. 2005;38(1):47–54.
 141. Nazarinia MA, Ghaffarpasand F, Shamsdin A, Karimi AA, Abbasi N, Amiri A. Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran. *Lupus*. 2008;17(3):221–7.
 142. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. Vol. 96, *Journal of Autoimmunity*. Academic Press; 2019. p. 1–13.
 143. Durcan L, Petri M. The clinical and serological associations of hypocomplementemia in a longitudinal sle cohort. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2020;50(5):1081–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.06.009>
 144. Ramos-Casals M, Campoamor MT, Chamorro A, Salvador G, Segura S, Botero JC, et al. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: Prevalence and clinical significance in 667 patients. *Lupus*. 2004;13(10):777–83.
 145. Abu-Shakra M, Krup M, Slor H, Shoenfeld Y. Anti-Sm-RNP activity in sera of patients with rheumatic and autoimmune diseases. *Clin Rheumatol*. 1990;9(3):346–55.
 146. F J López-Longo I, J M López-Gómez, R Jofre Ibáñez, M Escalona MR-M. Prognostic value of anti-RNP/Sm and anti-Ro/La antibodies in lupus nephropathy. *Rev Clin Esp*. 1992;191(7):354–9.
 147. Hedgpeth MT, Boulware DW. Interstitial pneumonitis in antinuclear antibody–negative systemic lupus erythematosus: a new clinical manifestation and possible association with anti-ro (ss-a) antibodies. *Arthritis Rheum*. 1988;31(4):545–8.
 148. Půtová I, Dostal C, Becvar R. Prevalence of antinucleosome antibodies by enzyme-linked immunosorbent assays in patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune systemic diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1109:275–86.

149. Mahler M, Silverman ED, Schulte-pelkum J, Fritzler MJ. Autoimmunity Reviews Anti-Scl-70 (topo-I) antibodies in SLE : Myth or reality ? *Autoimmun Rev* [Internet]. 2010;9(11):756–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.06.005>
150. Fredi M, Cavazzana I, Quinzanini M, Taraborelli M, Cartella S, Tincani A, et al. Rare autoantibodies to cellular antigens in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(7):672–7.
151. Shen GQ, Shoenfeld Y, Peter JB. Anti-DNA, antihistone, and antinucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus and drug-induced lupus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 1998;16(3):321–34.
152. Li T, Prokopec SD, Morrison S, Lou W, Reich H, Gladman D, et al. Anti-nucleosome antibodies outperform traditional biomarkers as longitudinal indicators of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(3):449–57.
153. Ghedira I, Landolsi H, Mankai A, Fabien N, Jeddi M. Anticorps antihistones au cours du lupus érythémateux systémique, comparaison entre trois techniques: Elisa, dot blot et immunotransfert. *Pathol Biol*. 2006;54(3):148–54.
154. Sun XY, Shi J, Han L, Su Y, Li ZG. Anti-histones antibodies in systemic lupus erythematosus: Prevalence and frequency in neuropsychiatric lupus. *J Clin Lab Anal*. 2008;22(4):271–7.
155. Maryam Rastin, 1 Mahmoud Mahmoudi, 1 Maryam Sahebari 2 and Nafiseh Tabasi1. Clinical & immunological characteristics in systemic lupus erythematosus patients. *Indian J Med Res*. 2017;146(2):224–9.
156. Wang Y, Luo P, Guo T, Zou L, Shi J, Chen P. Protein Antibody and Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2020;99(20):1–10. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2020/05150/genetic_heterogeneity_of_pediatric_systemic_lupus.72.aspx
157. Respaldiza N, Wichmann I, Ocaña C, Garcia-Hernandez FJ, Castillo MJ, Magariño MI, et al. Anti-centromere antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(4):290–4.
158. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Fenoglio R, De Marchi A, Besso L, et al. Anti-beta-2-glycoprotein I domain 1 identifies antiphospholipid antibodies-related injuries in patients with concomitant lupus nephritis. *J Nephrol* [Internet]. 2020;33(4):757–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00698-9>
159. Parodis I, Arnaud L, Gerhardsson J, Zickert A, Sundelin B, Malmström V, et al. Antiphospholipid antibodies in lupus nephritis. *PLoS One*. 2016;11(6):1–13.
160. McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone M V., et al. The Prevalence, Onset, and Clinical Significance of Antiphospholipid Antibodies Prior to Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1226–32.

161. Ahn SS, Jung SM, Yoo J, Lee SW, Song JJ, Park YB. Clinical characteristics of patients with systemic lupus erythematosus showing a false-positive result of syphilis screening. *Rheumatol Int* [Internet]. 2019;39(11):1859–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04435-0>
162. Robertson JM, James JA. Preclinical Systemic Lupus Erythematosus SLE Lupus Autoantibodies Preclinical autoimmunity Incomplete lupus. *Rheum Dis Clin NA* [Internet]. 2014;40(4):621–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.07.004>
163. Fedrigo A, Santos T, Nisihara R, Skare T. The lupus patient with positive rheumatoid factor. *Lupus*. 2018;27(8):1–6.
164. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: Epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):889–93.
165. Moss KE, Isenberg DA. Comparison of renal disease severity and outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome, antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus (SLE) and (SLE) alone. *Rheumatology*. 2001;40(8):863–7.
166. Xu D, Tian X, Zhang W, Zhang X, Liu B, Zhang F. Sjögren's syndrome-onset lupus patients have distinctive clinical manifestations and benign prognosis: A case-control study. *Lupus*. 2010;19(2):197–200.