



ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU HASTALARDA AVASKÜLER NEKROZUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayşegül ŞAHAN

UZMANLIK TEZİ
Prof. Dr. Didem ARSLAN

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bilgi ve birikimlerini paylaşan, yardımını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Didem ARSLAN'a,

Çalışmanın tüm aşamalarında yardımını ve desteğini gördüğüm Uzm. Dr. Mehmet Ali AŞIK'a

Tezimin veri analizi kısmında yardımını gördüğüm arkadaşım Uzm. Dr. Multehan EVRAN'a

Çukurova Üniversitesi'nde geçirdiğim uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve eğitimimde katkısı olan hocalarıma ve uzman doktorlara,

Bana desteğini esirgemeyen abim Emrah YILMAZ'a, Uzm. Dr. Mehmet Mutlu KIDI'ya ve canım arkadaşım Dr. Naciye Nur TOZLUKLU'ya,

Sevgisini ve varlığını her zaman hissettiğim fedakar anneme ve zor günümde beni yalnız bırakmayan kız kardeşim Ebru'ya teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sistemik Lupus Eritematozus	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyoloji ve Patogenez.....	3
2.1.2.1. Genetik Yatkınlık.....	3
2.1.2.2. Hormonal Faktörler.....	4
2.1.2.3. Çevresel Faktörler.....	5
2.1.2.4. İmmünolojik Faktörler.....	6
2.1.3. Klinik Özellikleri	7
2.1.3.1. Sistemik Lupus Eritematozusa Bağlı Semptomlar.....	7
2.1.3.1.1. Konstitüsyonel Semptomlar.....	7
2.1.3.1.2. Cilt Tutulumu Semptomları	8
2.1.3.1.2.1. Akut Kutanöz Lupus Eritematozus (ACLE).....	8
2.1.3.1.2.2. Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus (SCLE)	8
2.1.3.1.2.3. Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus (CCLE)	9
2.1.3.1.2. Oküler Semptomlar	9
2.1.3.1.3. Kas İskelet Sistemi Semptomları	9
2.1.3.2. Sistemik Lupus Eritematozusa Bağlı Sistem Tutulumları	10
2.1.3.2.1. Hematolojik Tutulum.....	10
2.1.3.2.2. Kardiyovasküler Tutulum	11
2.1.3.2.3. Solunum Sistemi Tutulumu	12
2.1.3.2.4. Nöropsikiyatrik Tutulum.....	13
2.1.3.2.5. Renal Tutulum	14
2.1.4. Tanı Kriterleri.....	15
2.1.5. Tedavi.....	19
2.1.5.1. Nonfarmakolojik Tedavi.....	20
2.1.5.2. Farmakolojik Tedavi.....	20
2.1.5.2.1. Steroid Olmayan Antienflamatuvar İlaçlar	20

2.1.5.2.2. Hidroksiklorokin	21
2.1.5.2.3. Kortikosteroidler	21
2.1.5.2.4. İmmünoşüpresif/Sitotoksik Ajanlar	22
2.1.5.2.4.1. Azatiyopürin	22
2.1.5.2.4.2. Metotreksat	22
2.1.5.2.4.3. Siklofosfamid.....	23
2.1.5.2.4.4. Mikofenolat Mofetil	23
2.1.5.2.4.5 Rituksimab ve Kalsinörin İnhibitörleri	24
2.2. Avasküler Nekroz.....	24
2.3. Sistemik Lupus Eritematozus ve Avasküler Nekroz	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Kullanılan İstatiksel Yöntemler.....	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKÇA	66

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo no	Sayfa no
Tablo 1. 2019 EULAR/ACR Klinik kriterleri tablosu ⁹	16
Tablo 2. 2019 EULAR/ACR immünolojik kriterleri tablosu ⁹	18
Tablo 3. 2012 SLICC kriterleri ³	18
Tablo 4. Ficat-Arlet sınıflaması ⁴¹	26
Tablo 5. Hastaların demografik verilerinin dağılımı	34
Tablo 6. Hastaların klinik özelliklerinin ve ilaç kullanımlarının dağılımı.....	35
Tablo 7. Hastalarda lupusa bağlı sistem tutulumlarının dağılımı	36
Tablo 8. Hastaların aldıkları steroid tedavilerinin ve immünosüpresif ilaçlarının dağılımı	37
Tablo 9. Hastalarda komplemanların ve otoantikörlerin dağılımı	38
Tablo 10. Hastalarda antifosfolipid antikör sendromu değerlendirilmesi	38
Tablo 11. Hastalarda antifosfolipid antikör sendromu değerlendirilmesi ve APTT, INR değerleri	39
Tablo 12. Hastalarda laboratuvar bulgularının dağılımı	39
Tablo 13. Gruplar arasında hastaların demografik verilerinin dağılımı ve karşılaştırılması ...	40
Tablo 14. Avasküler nekroz gelişen eklemlerin dağılımı.....	41
Tablo 15. Gruplar arasında klinik özellikler ile ilaç kullanımları dağılımı ve karşılaştırılması.....	43
Tablo 16. Gruplar arasında lupusa bağlı sistem tutulumlarının dağılımı ve karşılaştırılması .	44
Tablo 17. Gruplar arasında immün süpresif ilaç kullanımlarının dağılımı ve karşılaştırılması.....	45
Tablo 18. Gruplar arasında hastaların aldıkları steroid tedavilerinin dağılımı ve karşılaştırılması.....	45
Tablo 19. AVN gelişen grupta AVN gelişene kadar olan steroid tedavilerinin dağılımı ve AVN gelişmeyen grup ile karşılaştırılması	46
Tablo 20. Gruplar arasında komplemanların ve otoantikörlerin dağılımı	47
Tablo 21. Gruplar arasında antifosfolipid antikör sendromunun değerlendirilmesi.....	48
Tablo 22. Gruplar arasında antifosfolipid antikör sendromu değerlendirilmesi ve APTT, INR değerleri	48
Tablo 23. Gruplar arasında laboratuvar bulgularının dağılımı ve karşılaştırılması	49

KISALTMALAR

ACLE: Akut kutanöz lupus eritematozus

ACR: Amerikan Romatoloji Cemiyeti

ANA: Antinükleer antikor

Anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA/Çift zincirli DNA'ya karşı gelişen bir antikor

Anti-Rnp: Anti ribonükleer protein antikor

Anti-Sm: Anti Smith antikor

APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

BAFF: B hücre aktive edici faktör

BCR: B Cell antijen reseptör/B hücre reseptörü

BT: Bilgisayarlı tomografi

CCLE: Kronik kutanöz lupus eritematozus

CD: Cluster of differentiation/Farklılaşma kümesi

CH 50: Total kompleman aktivitesi

CRP: C-reaktif protein

CTLA-4: Sitotoksik T hücre ilişkili protein-4

DC: Dendritik hücre

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DM: Diyabetes mellitus

DVT: Derin ven trombozu

EBNA-1: Epstein Barr virüs nükleer antijeni-1

EBV: Epstein Barr virüs

EEG: Elektroensefalografi

ELISA: Enzyme-linked immüno sorbent assay

ESWT: Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi

EULAR/ACR: European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology

(Avrupa Romatoloji Birliği ve Amerika Romatoloji Birliği)

HBO: Hiperbarik oksijen tedavisi

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HLA: İnsan lökosit antijeni

HRCT: High resolution computerized tomography/ Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

HT: Hipertansiyon
ICD: Uluslararası hastalık sınıflandırması
IFN: İnterferon
IL: İnterlökin
INR: International normalized ratio
İTP: İmmün trombositopenik purpura
İV: İntravenöz
LA: Lupus antikoagülanı
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LE: Lupus eritematozus
LFA: Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen
LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni
LN: Lupus nefriti
MMP: Metil-merkaptopürin
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
NETs: Nötrofil hücre dışı tuzakları
NSAID: Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar
NSIP: Spesifik olmayan interstisyel pnömoni
OKS: Oral kontraseptifler
ON: Osteonekroz
PE: Pulmoner emboli
PHT: Pulmoner hipertansiyon
RA: Romatoid artrit
RANKL: Nükleer faktör kappa- B ligand reseptör aktivatörü
RPR: Rapid plazma reagin
SCLE: Subakut kutanöz lupus eritematozus
SLE: Sistemik lupus eritematozus
SLE-ILD: Sistemik lupus eritematozus ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri
SNP: Tek nükleotid polimorfizmi
SVO: Serebrovasküler olay
TEN: Toksik epidermal nekrolizis
TG: Trigliserit

TLR: Toll like reseptör

TNF: Tümör nekroz faktörü

TTP: Trombotik trombositopenik purpura

UVA/UVB: Ultraviyole A/Ultraviyole B ışınları



ÖZET

Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Avasküler Nekrozun Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda sistemik lupus eritematozus hastalığı seyrinde gelişen avasküler nekroz olgularının klinik özelliklerinin ve avasküler nekroza neden olabilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: ÇÜTF Hastanesi Romatoloji polikliniğine Ocak 2012 ile Ekim 2022 tarihlerinde başvuran 18 yaş ve üzerindeki 2012 SLICC kriterlerini karşılayan 406 hastadan overlap sendromu olmayan ve yeterli verisi olan 247 hasta çalışmaya alındı. Hastaların verileri hastanemizde kullanılan bilgisayar otomasyon sisteminden ve poliklinik dosyalarından elde edildi. Avasküler nekroz tanı tarihi, patoloji tespit edilen ilk radyolojik görüntüleme tarihi olarak alındı. Hastaların klinik, laboratuvar ve demografik verileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda 406 hastadan 39'unda avasküler nekroz gelişmişti ve avasküler nekroz sıklığı % 9,6 olarak saptandı. Cinsiyet, yaş, tanı yaşı, alkol, sigara, komorbiditeler, tromboembolik olay öyküsü, plevra, perikard, eklem ve akciğer tutulumu, trombosit sayısı, antifosfolipid antikor sendromu, proteinüri, komplemanlar, intravenöz puls steroid tedavi öyküsü, antihiperlipidemik ile antikoagülan ilaç kullanımı, lipid profili, kreatinin ve glomerülofiltrasyon hızı ile avasküler nekroz arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastalık ve steroid kullanım süresi, osteoporoz, Raynaud fenomeni ve vaskülitik tutulum, immün süpresif ilaç kullanımı (özellikle siklofosamid ve rituksimab), nöropsikiyatrik ve böbrek tutulumu, otoimmün hemolitik anemi, lökopeni, total kümülatif steroid dozu, maksimum günlük ve ortalama günlük steroid dozları, sedimentasyon ve CRP, hemoglobin değerleri avasküler nekroz gelişenlerde anlamlı olarak yüksek saptandı. Hastalarda antiagregan kullanımı avasküler nekroz gelişmeyen grupta anlamlı yüksekti. Otoantikorlardan sadece lupus antikoagülanı avasküler nekroz gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Sonuç: Lupus ile ilişkili vaskülit ve sistem tutulumları, lupus antikoagülanı ve Raynaud fenomeni ile steroid tedavisinin avasküler nekroz gelişme riskini arttırdığı görüldü. Çalışmamızda tedavinin ilk yıllarında yüksek günlük steroid dozlarının ile toplam steroid dozlarının riski daha çok arttırdığı ve antiagreganların koruyucu etkisi olduğu görüldü.

Etyolojik nedenlerin daha net olarak aydınlatılabilmesi için geniş hasta serileriyle prospektif çalışma yapılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Avasküler Nekroz, Sistemik Lupus Eritematozus.



ABSTRACT

Evaluation of Avascular Necrosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Objectives: Our study aimed to evaluate the clinical features and identify risk factors that may cause avascular necrosis.

Materials and Methods: Of the 406 patients aged 18 years and over who met the 2012 SLICC criteria and applied to the ÇÜTF Hospital Rheumatology outpatient clinic between January 2012 and October 2022, 247 patients who did not have overlap syndrome and had sufficient data were included in the study. The data of the patients were obtained from the computer automation system and outpatient clinic files used in our hospital. The date of diagnosis of avascular necrosis was taken as the date of the first radiological imaging in which pathology was detected. Clinical, laboratory and demographic data of the patients were recorded.

Results: In our study, 39 out of 406 patients developed avascular necrosis and the frequency of avascular necrosis was found to be % 9,6. Gender, age, age at diagnosis, alcohol, smoking, comorbidities, history of thromboembolic events, pleura, pericardium, joint and lung involvement, platelet count, antiphospholipid antibody syndrome, proteinuria, complements, history of intravenous pulse steroid treatment, use of antihyperlipidemic and anticoagulant drugs, lipid profile, creatinine and glomerulofiltration rate was found between no significant relationship and avascular necrosis. Duration of disease and steroid use, osteoporosis, Raynaud's phenomenon and vasculitic involvement, immunosuppressive drug use (especially cyclophosphamide and rituximab), neuropsychiatric and renal involvement, autoimmune hemolytic anemia, leukopenia, total cumulative steroid dose, maximum daily and average daily steroid doses, sedimentation. and CRP and hemoglobin values were found to be significantly higher in those who developed avascular necrosis. Antiplatelet use was significantly higher in the group that did not develop avascular necrosis. Among the autoantibodies, only lupus anticoagulant levels were significantly higher in patients with avascular necrosis.

Conclusion: It was observed that lupus related vasculitis and system involvement, lupus anticoagulant and Raynaud phenomenon and steroid treatment increased the risk of

developing avascular necrosis. In our study, it was observed that high daily steroid doses and total steroid doses increased the risk in the first years of treatment and that antiplatelets had a protective effect. We think that it is necessary to conduct a prospective study with large patient series to elucidate the etiological causes more clearly.

Key Words: Avascular Necrosis, Systemic Lupus Erythematosus



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik lupus eritematozus aşırı antikor yapımı, immün kompleks formasyonu ve çeşitli dokularda immünolojik doku harabiyetiyle karakterize bir immün kompleks hastalığıdır. Sistemik lupus eritematozus çok çeşitli belirti ve bulguları olan klinik spektrumu oldukça geniş bir bağ doku hastalığıdır.

Avasküler nekroz; kemiğin kan dolaşımının travmatik veya travmatik olmayan sorunlar nedeniyle bozulması sonucunda, kemik dokunun canlı hücrelerinin ölümü ile seyreden etyolojisi çok çeşitli olan bir morbiditedir. Femur boyun kırığı, kalça çıkığı, kalçanın crush yaralanması gibi travmatik nedenleri olmakla beraber travmatik olmayan pek çok sebebi vardır. Avasküler nekroz için travma dışı risk faktörleri olarak sistemik lupus eritematozus, hiperlipidemi, aşırı alkol kullanımı, sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, radsyona maruz kalma, koagülasyon bozuklukları, hemofili, polisitemi, orak hücreli anemi, cushing hastalığı, hiperparatroidizm, inflamatuvar barsak hastalığı, dekompresyon hastalığı, sistemik steroid kullanımı gibi örnekler verilebilir. Sistemik lupus eritematozusta avasküler nekroz hastaların hayat kalitesini etkileyen hatta sakatlıklara yol açabilen önemli bir morbiditedir. Sistemik lupus eritematozusta avasküler nekroz görülme prevalansı semptomatik hastalarda % 9-% 15 iken; asemptomatik hastalarda % 33'e kadar çıkmaktadır.

Literatürde sistematik lupus eritematozusta gelişen avasküler nekroz etyolojisini araştırmak adına pek çok çalışma yapılmıştır. Örneğin; Tse ve arkadaşları tarafından avasküler nekroz gelişen 55 hasta grubu ile 220 avasküler nekroz gelişmeyen (yaş, cinsiyet, hastalık süresi vaka grubuyla benzer tutulan) kontrol grubu arasında yapılan çalışmada böbrek, nöropsikiyatrik tutulum, vaskülitik tutulum avasküler nekroz gelişimiyle arasında anlamlı ilişki saptanırken Raynaud fenomeni, eklem tutulumu, hematolojik tutulum anlamlı olarak saptanmamıştı. Kunyakhm ve arkadaşlarının 55'inde avasküler nekroz gelişen 736 hasta serisinden oluşan yaptığı çalışmada ise böbrek, nöropsikiyatrik ve vaskülitik tutulum anlamlı saptanmazken hematolojik tutulum ile avasküler nekroz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Steroid tedavisi olarak Tse ve arkadaşları tarafından maksimum günlük steroid dozu ve total kümülatif steroid dozu ile avasküler nekroz gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanırken; Lee ve arkadaşları tarafından yapılan 73'ünde avasküler nekroz gelişen 1051 hastanın tarandığı verilerine ulaşılabilen 64 avasküler nekroz gelişen ve yaş ile cinsiyet benzer tutularak 64 kontrol hastasının karşılaştırıldığı çalışmada ise total kümülatif prednizolon dozu açısından avasküler nekroz gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştı. Ancak ortalama

günlük steroid dozu ve lupus tanısından sonraki ilk 6 aydaki kümülatif steroid dozu ile avasküler nekroz gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştı.

Sistemik lupus eritematozusta avasküler nekroz gelişime riskini arttıracı ve ön görebilecek etmenler üzerine yapılan kısıtlı çalışmaları olmakla beraber bir kısmı birbiriiyle gelişmektedir. Avasküler nekroz sistemik lupus eritematozuslu hastalarda hayat kalitesini etkileyen önemli bir komplikasyon olup avasküler nekroz gelişimine neden olabilecek etmenlerin belirlenmesi ve erken dönemde önlem alınması önemlidir. Bu nedenle bizim çalışmamızda da sistemik lupus eritematozuslu hastalarda avasküler nekroz gelişimi ile ilişkili olabilecek klinik bulguların incelenmesi ve olası risk faktörlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Lupus Eritematozus

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Sistemik lupus eritematozus (SLE), genel popülasyona kıyasla organ hasarı, alevlenme- remisyon paterni ve artmış mortalite ile karakterize çok sayıda immünolojik, laboratuvar anormallikleri ve klinik belirtileri olan kronik otoimmün bir sistemik hastalıktır.^{1,2} Kadın:erkek oranı yaklaşık 6-10:1 olup en yüksek insidans 15 ila 40 yaşları arasındadır. Ancak SLE, bebeklerden geriatric hastalara kadar tüm yaş gruplarını etkileyebilir.³ Ancak çocuk ve adolesan olgularda daha ağır seyreder.⁴ Gelişmiş ülkelerde prevalansı 4-250/100.000 arasında değişmekteyken ülkemizde ise 59/100.000'dir. Afrika kökenli Amerikalılar ve Hispaniklerde daha sıktır.⁴ SLE insidansı Avrupa'da diğer bölgelere göre daha düşük olma eğilimindedir. Bu nedenle insidans oranlarının (100.000 kişi-yıl başına) Danimarka'da 2,35 , Fransa'da 3,32 , Birleşik Krallık'ta 4,9 (2012 yılı) ve Girit'te (Yunanistan) 7,4 , Orta/Güney Amerika (Karayipler)'da 7,96 ve Asya'da (Tayvan) ise 8,1 olduğu tahmin edilmiştir.⁵

2.1.2. Etyoloji ve Patogenez

SLE patogenezi; genetik, epigenetik, immün düzenleyici, etnik, hormonal ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerin sonucudur. Bu çok faktörlü bağlantıların bazı kilit noktaları hala belirsizdir.⁶

2.1.2.1. Genetik Yatkınlık

Son 20 yılda çeşitli araştırmalar göstermiştir ki SLE gelişiminde genetik bir yatkınlık vardır. Nitekim monozygotik ikizler (% 24-% 58) dizigotik ikizlerle (% 2 ile % 5) karşılaştırıldığında daha yüksek bir eş hastalanma oranı mevcuttur. Ek olarak bazı çalışmalar birçok popülasyonda SLE hastalarının akrabalarında SLE sıklığının % 8 ile % 10 arasında değiştiğini göstermektedir. SLE gelişiminde pek çok aday gen ilişkilendirilmiştir. Genom ilişkilendirme çalışmaları yaklaşık 30 ila 40 gen ortaya çıkardı. Tüm genom ilişkilendirme çalışmalarında en güçlü risk insan lökosit antijeni (HLA) sınıf 1 (A, B ve C) ve sınıf 2 (DR, DQ ve DP) genlerinin antijenlerini sunan ana doku uygunluk kompleksi (MHC)

ile ilgiliydi. Tersine 2 haplotip (HLA-DR8 alt tipi DRB10802 ve HLA-DRB5) sırasıyla Meksikalı ve Avrupalı/Latin Amerikalılarda koruyucu olarak gösterilmiştir. SLE duyarlılığında HLA'nın rolü olmakla birlikte tek genetik faktör değildir. Başka genler de katkıda bulunabilir. Örneğin interferon (IFN) alfa inducible gen SLE hastalarının yaklaşık % 60'ında aşırı eksprese olmuştur.⁷ Ayrıca SLE ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) çoğu, immün yanıt ile ilişkili genlerin kodlayıcı olmayan DNA bölgelerine girer. SLE'ye bağlı bazı SNP ürünleri SLE'de anormal T-hücre fonksiyonuna katkıda bulunabilen genler için tanımlanmıştır. (CD3- ζ 9 ve PP2Ac10) Ek olarak TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 ve interlökin (IL) 10'u SLE için risk lokusları olarak tanımladı. Bu bulgular ümit verici olsa da şu ana kadar tanımlanan lokuslar, SLE'nin yalnızca yaklaşık % 15'ini açıklayabilir.⁸

2.1.2.2. Hormonal Faktörler

Hormonlar bilinmeyen mekanizmalar yoluyla kadınlar arasında artan SLE prevalansına katkıda bulunur. X kromozomu hormonlara bağlı olarak katkıda bulunabilir. Çünkü XX, XO (dişi), XY veya XXY'yi ifade etmek için genetik olarak manipüle edilmiş kısırlaştırılmış dişi ve erkek farelerde kombinasyonlarda iki X kromozomunun varlığı SLE'nin şiddetini artırır. SLE'nin patogeneze katkıda bulunduğu bilinen genler arasında X kromozomu üzerinde bulunan farklılaşma kümesi (CD) 40 geni vardır.⁸

Çalışmalar östrojene maruz kalmayla ilişkili SLE riskinin arttığını göstermiştir, oysa progesteron ve testosteron; östrojenin etkilerine karşı koyarak koruyucu bir rol oynamaktadır.⁹ Kadınlarda dehidroepiandrosteron (DHEA), testosteron ve progesteron SLE hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunurken östradiol ve prolaktin daha yüksek bulundu.⁷ SLE olgularının % 20-30'unda hafif veya orta düzeyde hiperprolaktinemi olduğu ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴ Ayrıca seks hormonlarının hastalık aktivitesi üzerindeki etkisi ergenlik, gebelik ve doğum sonrası alevlenmelerde belirginleşir. Östrojen aktivitesi; tip 1 interferon (IFN) üretimini artırarak anti-dsDNA antikorları (çift zincirli DNA'ya karşı gelişen bir antikor) üretimine ve otoreaktif B hücrelerinin hayatta kalmasını artırarak T-regülatör hücrelerinin düzensizliğine, Toll like reseptör (TLR) yollarının modülasyonunu ve dentritik hücre gelişimini arttırarak hastalık gelişimine katkıda bulunabilir.⁹

Çoğunluğu beyazlardan oluşan yaklaşık 240.000 hastanın 22 yılı kadar izlendiği Hemşire Sağlık Çalışmasında oral kontraseptiflerin (OKS) ve postmenopozal hormon

tedavisinin SLE ortaya çıkma riskini artırdığı gösterilmiştir. Hatta OKS'lerin içerdiği etinilestradiol dozunun SLE ile pozitif birliktelik gösterdiği de gösterilmiştir. Her iki çalışmada da riskin özellikle OKS kullanmaya yeni başlayan hastalarda arttığı gösterilmiştir.⁴

2.1.2.3. Çevresel Faktörler

SLE insidansının silika, sigara dumanı, oral kontraseptifler, ultraviyole B (UVB), bazı ilaçlar ve Epstein Barr virüsü (EBV) enfeksiyonuna maruz kalma ile ilişkisi epidemiyolojik çalışmalarla iyi bir şekilde kanıtlanmıştır. Bu ilişkiler içinde potansiyel biyolojik mekanizmalar arasında artmış oksidatif stres, inflamatuvar sitokin upregülasyonu, sistemik inflamasyon ve epigenetik modifikasyonlar yer alır.⁹

SLE gelişiminde ilaçlar da önemli bir rol oynamaktadır. En sık ilişkili görülen ilaçlar; hidralazin, prokainamid, izoniazid, minosiklin ve TNF-A inhibitörleridir. Prokainamid ve hidralazin % 30 ile en yüksek SLE indüklenme riski olan ilaçlardır. Bu ilaçlar T hücresi DNA metilasyonunu inhibe ederek lenfosit fonksiyonuyla ilişkili antijen 1'in (otoreaktiviteyi indükleyen LFA-1) artmasına neden olur. Doğal immünite de ilaca bağlı lupus gelişiminde rol oynar. Nötrofil hücre dışı tuzakları (NETs), aktive edilmiş nötrofiller tarafından salgılanır ve nükleer DNA ile sitozolik proteinler içerir. Prokainamid ve hidralazin NET'i teşvik eder. NET'ler de nötrofil muskarinik reseptörlerini tetikleyerek otoantijen maruziyetiyle otoimmün yanıtı indüklerler.⁹

Virüslerin SLE'yi tetikleyebilme olasılığı son 40 yılda değerlendirilmiştir. SLE'li hastalarda normal deneklere göre Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonuna daha hızlı serokonversiyon ve daha yüksek viral yük, EBV nükleer antijeni-1 (EBNA-1) ile lupus otoantijeni Ro arasındaki moleküler benzerlik olması virüslerin lupusun ifadesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.⁸

Ultraviyole ışık, hücre yüzeyi üzerinde daha küçük nükleer RNP'lerin ifadesini teşvik edebilir ardından adaptif immünite dengesizliği ve otoantikör oluşumu ile T hücresi DNA metilasyon aktivitesini azaltabilir, hipometilasyona neden olabilir.⁷

Çevresel maruziyetler; kimyasalları veya bağışıklık tepkilerini modüle edebilen mesleki/çevresel kirleticiler veya ilaçlar, pestisitler gibi bileşikler de içerir.¹⁰ Yine sigara dumanından kaynaklanan toksik bileşenlere maruz kalma da (örneğin nikotin, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, karbon monoksit ve serbest radikaller) oksidatif stresi indükleyebilir, doğrudan endojen proteinlere ve DNA'ya zarar verebilir. Bu da potansiyel olarak otoimmüniteyi indükleyen ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artıran genetik

mutasyonlara yol açar. Sigara içme ve SLE riski üzerine yapılan çalışmaların bir meta-analizinde sigara içenlerin sigara içmeyenlere kıyasla daha yüksek SLE geliştirme riskine sahip olduğunu ortaya koydu.⁹ Ayrıca epidemiyolojik veriler uzun süreli silika maruziyetinin lupus gelişimindeki rolüne dair kanıtlar sağlamıştır.⁵ Deneysel çalışmalar kristal silikanın hücresel apoptozu ve hücre içi antijenlerin salınmasını indüklediğini göstermektedir.⁹ Alkol tüketimi ile SLE duyarlılığı arasında bir ilişki olup olmadığını sorgulayan 6 olgu-kontrol çalışması ile 1 kohort çalışmasını birleştiren meta-analizde ise ılımlı alkol tüketiminin SLE için anlamlı bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir.⁴

2.1.2.4. İmmünolojik Faktörler

SLE'de genel patofizyolojik mekanizma karmaşıktır. Doku hasarı birkaç faktör tarafından teşvik edilir: genetik ve epigenetik faktörler, çevresel ve hormonal faktörler, otoreaktif dendritik hücrelerin üretimi (doğal immünite) ile gelişen otoreaktif CD4 T hücreleri ve enflamatuvar sitokinlerin (özellikle IFN) üretimine neden olan otoantikorları üreten B hücreleri (adaptif immünite)'dir.⁷

Son zamanlarda nötrofilik granülositler lupus eritematozusun ilgi odağı haline geldi. Lupus hastalarının plazmasında dolaşan immün komplekslerin Fc reseptörleri yoluyla nötrofilik granülositler tarafından alınması sonrasında hücre içindeki nötrofil hücre dışı tuzakları (NETs) aracılığıyla apoptozis tetiklenir. Bu nedenle süreç aynı zamanda *NETosis* olarak da adlandırılmaktadır. NET-DNA kompleksleri ve opsonize edilmiş hücre fragmanları; apoptotik hücreler ve antikorlar tarafından tanınır. Daha sonra makrofajlar ve dendritik hücreler (DC'ler) gibi doğal bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından alınır. Bu fragmanlar, B hücreleri tarafından salgılanan otoantikorlar tarafından tanınır. Otoantikorlar, DNA fragmanları, DNA bağlayıcı proteinler ve katelisinlerden (IL-37) oluşan immün komplekslerin oluşmasına yol açar ve dendritik hücrelerdeki Fc reseptöre bağlandıktan sonra fagositoz indüklenir. Bu durum TNF-a, IL-1, IL-6, IL-18, IFN-a/β ve B hücresi aktive edici faktör BAFF (BLyS) gibi proinflamatuvar sitokinlerin indüklenmesine yol açar. Bu da T ve B hücrelerinin aktive olmasına yol açar. Aktive edilmiş T hücreleri; IL-10 ve IL-23 gibi sitokinleri ve CD 40 Ligand ile sitotoksik T hücre ilişkili protein-4 (CTLA-4) gibi hücre yüzeyi moleküllerini salgılayarak B hücrelerinin bu kendi bileşenlere karşı antikorlar üretmesini tetikler. Ek olarak antijen sunan T hücre bağımlı otoantikor üretimi yanı sıra B cell

antigen receptor (BCR) and TLR kombinasyonu ile T hücreden bağımsız B hücre aktivasyonu verileri desteklenmektedir.^{11,12}

Özetle SLE’de doğal ve kazanılmış bağışıklığın çeşitli mekanizmaları etkileşime girer; dendritik hücreler her ikisi arasında önemli bir bağlantıyı temsil eder. Genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak lupus eritematozusta bu kademelerin düzeni bozulur ve bu da kontrolsüz bir otoimmün reaksiyona yol açar.¹¹

2.1.3. Klinik Özellikleri

SLE, klinik açıdan öngörülemez bir hastalıktır; remisyon, alevlenme dönemleri ve herhangi bir organı etkileyebilecek çok çeşitli klinik belirtiler ile karakterize edilir.⁷ Sistemik lupus başka birçok şekilde ortaya çıkabilir. Ateş, döküntü ve artrit klasik başlangıç semptomları olmasına rağmen organ/sistem tutulumları ile ani de başlayabilir; özellikle beyazlara (% 41) kıyasla özellikle Hispaniklerinde (% 61) ve Afrika kökenli Amerikalılarda (% 45) görülür.¹³ En sık görülen belirtiler şunlardır: artrit (% 64-91), cilt lezyonları (% 55-86), böbrek tutulumu (% 28-73), Raynaud fenomeni (% 24-61), merkezi sinir sistemi tutulumu (% 11-49), gastrointestinal semptomlar (% 39), plörezi (% 27-36), perikardit (% 12-20), lenfadenopati (% 10-30), nefrotik sendrom (% 13-14), akciğer tutulumu (% 7-14), tromboflebit (% 5-14), miyozit (% 4-9) ve miyokardit (% 2-3) gibi örnekler verilebilir.³

2.1.3.1. Sistemik Lupus Eritematozusa Bağlı Semptomlar

2.1.3.1.1. Konstitüsyonel Semptomlar

Yorgunluk, kilo kaybı, ateş gibi belirtiler yaşamı tehdit etmeyen semptomlardır, ancak yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir.¹⁴ Yorgunluk en sık görülen semptomlardan biridir ve hemen hemen tüm hastalarda (% 80-100) görülebilir. Kendi başına hastalık aktivitesi ile değil depresyon, stres, anemi, sigara içme alışkanlığı, hareketsiz yaşam, uyku bozuklukları ve bir arada bulunan fibromiyalji gibi diğer faktörlerle ilişkili görünmektedir.⁷ Diğer konstitüsyonel semptomlar olarak kilo kaybı genellikle SLE tanısından önce görülürken, kilo alımı kortikosteroidlerle ilişkili gibi görünmektedir. Ateş ise SLE hastalarının % 50'sinden fazlasında bulunabilir ve SLE'nin bir tezahürü veya SLE'nin neden olduğu bir enfeksiyon veya bir advers ilaç reaksiyonu ile ilgili bir semptom da olabilir.⁷

2.1.3.1.2. Cilt Tutulumu Semptomları

Cilt, SLE hastalarında en çok etkilenen organlardan biridir (% 85) ve kutanöz lupus eritematozus (LE)'da olduğu gibi tutulan tek organ olabilir.⁷ Esas olarak akut, subakut ve kronik kutanöz lupustan oluşurlar.¹⁵

2.1.3.1.2.1. Akut Kutanöz Lupus Eritematozus (ACLE)

SLE'li hastaların % 30 ila % 50'sinde meydana geldiği düşünülmektedir. Sistemik tutulum tipiktir ve ACLE döküntüleri sıklıkla hastalık aktivitesi ile paralel olarak alevlenir. ACLE'nin lokalize ve generalize formları vardır. ACLE'nin lokalize formu, tipik olarak nazolabial kıvrımları içeren dermatomiyozitin aksine nazolabial kıvrımları koruma eğiliminde olan yanaklarda ve burun köprüsünde kelebek şeklinde eritem ile karakterize edilen malar döküntüdür. Malar döküntü kabarık veya düz olabilir ve klasik olarak güneş kaynaklıdır, iz bırakmaz ve geçicidir. Bazen makülopapüler lupus döküntüsü veya ışığa duyarlı lupus dermatiti olarak adlandırılan ACLE'nin daha az yaygın genel formu, boynun üstünde ve altında meydana gelir ve ışığa duyarlı, sıklıkla kaşıntılı olan makül ve papüllerin yaygın bir erüpsiyonu olarak ortaya çıkar. El sırtındaki tutulum paterni, ACLE'yi dermatomiyozitten ayırmaya yardımcı olabilir; metakarpophalangeal ve interfalangeal eklemler üzerindeki cilt normalde ACLE'de korunur. ACLE'nin daha az yaygın sunumları dudakların tutulumunu ve periorbital ödemi içerir. Klinik tabloları kapsayan nadir tetikleyici bir ilaç veya enfeksiyon olmaksızın toksik epidermal nekroliz (TEN) benzeri ACLE veya hiperakut kutanöz lupus eritematozus vakaları bildirilmiştir.¹⁶

2.1.3.1.2.2. Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus (SCLE)

Boyun, üst gövde ve güneşe maruz kalan yerler, proksimal ekstremiteler ve eller en sık etkilenen yerlerdir ve iz bırakmadan iyileşme eğilimindedir. İki ana formda gözlenir: halkasal/annüler ve psöriiform tip. SCLE lezyonları tipik olarak halka şeklinde/polisiklik plaklara veya papüloskuamöz/sedef benzeri plaklara dönüşen eritematöz maküller/papüller olarak başlar. Vakaların % 16'sında her iki form birlikte bulunur.¹⁷ Hastaların % 10-15'inde artralji/miyalji ile birlikte SLE vardır. İç organ tutulumu nadir görülür. Sıklıkla antinükleer

antikor (ANA) ve SS-A antikor pozitifdir. Bazen generalize ekfoliyatif eritema görülebilir.¹⁶

2.1.3.1.2.3. Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus (CCLE)

Klasik diskoid lupus eritematozus, kronik kutanöz lupus eritematozusun açık ara en yaygın biçimidir. Lezyonlar tipik olarak keskin sınırlı pullu eritematöz papüller olarak başlar ve daha sonra daha büyük madeni para şeklindeki (diskoid) skarlı plaklara dönüşebilir. Baş ve boyun tutulumu % 80'e kadar en yaygın tutulum alanlarıdır. Ayrıca kafa derisi ve kulaklar, mukoza da tutulabilir. Kafa derisinde diskoid lupus eritematozus lezyonları; skarlaşan bir alopesi ile sonuçlanma eğilimindedir ve SLE hastalarında görülen daha yaygın, geri dönüşümlü, iz bırakmayan alopesiden farklıdır. CCLE'nin daha az yaygın biçimleri de vardır.^{16,17}

Raynaud fenomeni, alopesi ve vaskülit, livedo retikularis lupusa özgü olmayan semptomlar arasında bulunmaktadır.⁹ Alopesi; diskoid lezyonlarla ilişkili olduğunda skar oluşturabilir ve daha yaygındır ve genellikle hastalık aktivitesi ile dalgalanır.¹⁴ Sistemik lupus eritematozuslu hastaların çoğunluğunda oral lezyonlar yaygındır.¹⁸ Tekrarlayan ağız ülserleri de aktif hastalığın bir özelliğidir. Diğer bir oral tutulum da ağız veya gözlerde kurulukla karakterize sekonder sjögren sendromudur.¹⁴

2.1.3.1.2. Oküler Semptomlar

SLE hastalarının yaklaşık % 30'u optik sinir, periorbita ve orbita, konjonktiva ve göz kapakları gibi oküler adneksi içeren oküler tutulumdan muzdariptir. En yaygın tezahürü bir veya her iki gözün kalıcı kuruluğa sahip olabileceği Keratokonjonktivitis siccadır. En yıkıcı semptomlar optik sinir hasarına ikincildir örneğin optik nörit ve iskemik optik nöropati ile diyabetik ve hipertansif retinopatiye benzer retinal vazooklüzyondur.⁷

2.1.3.1.3. Kas İskelet Sistemi Semptomları

Kas-iskelet belirtileri genellikle artralji, artrit, avasküler kemik nekrozu ve miyopatiyi içerir.⁷ Sabah tutukluğu ile birlikte artralji, hafif artrit veya tendinit SLE'nin en yaygın başlangıç belirtileridir. Genellikle simetrik, poliartiküler, epizodik ve gezici artralji, hastaların yaklaşık % 90'ında görülür. Tipik olarak ellerin küçük eklemlerini ayrıca bilekleri ve dizleri etkiler.¹⁹ Tüm eklemler SLE'den etkilenebilir.⁷ Romatoid artrit aksine artritik değişiklikler

genellikle aşındırıcı veya yıkıcı değildir; bu nedenle SLE hastalarında radyografik bulgular genellikle minimaldir.³ SLE'li hastalarda periartiküler yapılar da inflame olabilir: tenosinovit, tendinit, tendon rüptürü gibi. Çoğunlukla kalça ve diz gibi daha büyük eklemlerde eklem ağrısına ve sakatlığa neden olan avasküler nekroz da gelişebilir.⁷ Jacoud artropatisi ise; hastaların % 10'unda elin küçük eklemlerinde subluksasyon (başlangıçta geri dönüşümlü) ardından sabit eklem hasarıyla sonuçlanan kontraktürler ve kas atrofisi ile ortaya çıkan lupusun diğer bir eklem tutulumudur. Hastaların % 5'inde romatoid artrit hastalarına benzer deri altı nodüller bildirilmiştir. Bazı hastalarda her iki hastalığın örtüşen özellikleriyle romatoid artrit ve SLE "rhupus" görülmektedir.¹⁹

Kaslar daha çok kas zayıflığı ve miyalji olarak sıklıkla etkilenir. Özellikle boyun, pelvis, uyluklar ile omuzlarda ve üst kolları olan kaslar tutulur ve bu durum hastaların merdiven çıkmalarını ve/veya sandalyeden kalkmalarını zorlaştırır.⁷

2.1.3.2. Sistemik Lupus Eritematozusa Bağlı Sistem Tutulumları

2.1.3.2.1. Hematolojik Tutulum

SLE'de sitopeniler yaygındır ve hastaların % 50'den fazlasında en az bir hücre dizisinde azalma görülür. Lökopeni, aktif hastalıkla ilişkili olarak ortaya çıkabilir (bu durumda kemik iliği genellikle normaldir); ancak ilaca bağlı ve enfektif nedenler dışlanmalıdır. Hafif lökopeni (beyaz küre sayısı 3.000–4.000/mm³) en yaygın hematolojik bulgudur ve genellikle lenfopeniye (<1500 hücre/mm³) bağlıdır ve daha az sıklıkla nötropeniye bağlıdır. İnatçı lenfopeni aktif hastalığın bir özelliği olabilirken, nötropeni daha sıklıkla tedavi amaçlı verilen ilaçlara bağlıdır. (Örneğin siklofosfamid tedavisi sırasında) SLE'deki aneminin birçok farklı etiyojisi olabilir: kronik inflamatuvar hastalığa sekonder, demir eksikliği anemisi, renal hastalık, kan kaybı, ilaçlar veya otoimmün hemolitik anemi gibi. Ek olarak orak hücre anemi ve talasemi taşıyıcılığı gibi birlikte var olan hemoglobinopatiler de dikkate alınmalıdır. % 10-15 oranında görülen hemolitik anemi nadiren transfüzyon gerektirecek kadar şiddetlidir. SLE hastalarında gözlenen trombositopeni, hafif (<150.000) ile şiddetli (<10.000) arasındaki spektrumu kapsar. SLE ile ilişkili trombositopenide kanama riskleri (intrakraniyal, intraperitoneal) immün trombositopenik purpurada (ITP) olduğu gibi benzerdir, bu nedenle tedavi genellikle semptomatik veya trombosit sayısında akut düşüş (yani alevlenme) gösteren trombositopeni için ayrılmıştır.

Kronik ITP'li çocuklar ve ergenler SLE geliştirme riski yüksek olduğundan anti nükleer antikorların (ANA) varlığı açısından değerlendirilmelidir.^{19,20}

Antifosfolipid antikorların varlığı yaklaşık 55 yıldır bilinmektedir. Bazı lupuslu hastalarda sifiliz testlerinin yalancı pozitif çıkması ve in vitro şartlarda pıhtılaşma zamanının uzamasının gözlenmesi, 1952 yılında lupus antikoagülanı (LA) isimli bir antikorun tanımlanmasına neden olmuştur. Lupus antikoagülanı plazmada bir dizi fosfolipid bağımlı koagülasyon testi ile tespit edilir. Laboratuvarında en sık aktive parsiyel tromboplastin zamanında (APTT) uzama ile karşımıza çıkar. Lupus antikoagülanı normal plazma ile karşılaştırıldığında düzelmeyen APTT'nin en sık görülen nedenlerinden birisidir. Antifosfolipid antikor sendromunun iki formu tanımlanmıştır: başka hiçbir hastalığın eşlik etmediği primer sendrom diğeri ise sekonder sendromdur. SLE, klinik pratikte sekonder antifosfolipid antikor sendromunun en sık nedenidir.²¹ Antifosfolipid antikorları (lupus antikoagülan ve/veya antikardiolipin antikorları) SLE'li hastaların % 40'ında bulunur ve arteriyel, venöz emboli ile fetal kayıplarla ilişkilidir. Bununla birlikte bu hastaların yarısından daha azı trombotik veya tromboembolik bir olay gösterecektir. En yaygın olaylar derin ven trombozu, serebral ven trombozu ve pulmoner embolidir. İnme dahil arteriyel olaylar daha az sıklıkta görülür.^{19,20}

2.1.3.2.2. Kardiyovasküler Tutulum

SLE'li hastalarda kardiyovasküler tutulum son zamanlarda giderek dikkat çekmektedir.¹⁹ SLE'de kalbin üç tabakası yani epikardiyum, miyokardiyum, endokardiyum ve sıklıkla koroner dolaşım etkilenebilir. Sık görülen belirtiler arasında kardiyomiyopati, valvüler hastalıklar, ritm düzensizlikleri ve kalp yetmezliğidir. En sık görülen kardiyak bulgu eksüdatif perikardiyal efüzyonlara sekonder perikardittir.⁹ Miyokarditte olduğu gibi kapak yaprakçıklarında kalınlaşma ve ardından kapak disfonksiyonu ile birlikte kapak hastalığı da ortaya çıkar.¹⁹ SLE hastalarındaki kapak tutulumları, küçük nodüllerden geniş verrüköz lezyonlara kadar değişen ölçüde tutulumlar şeklinde olabilir. En klasik ve karakteristik kapak anormalliği 1924 tarihinde Libman-Sacks tarafından tanımlanan nonbakteriyel verrüköz endokardittir. Otopsi serlerinde prevalansı % 13 ile % 74 arasında değiştiğini belirten çalışmalar vardır. İyileşme fibrozisle bazen kalsifikasyonla tamamlanabilir ve daha sık tutulan mitral ile aort kapaklarında ise yetmezlik ile sonuçlanabilir. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte sistemik emboliye veya hasarlı kapak üzerinde enfektif endokardite neden olabilir.²²

Koroner arter hastalığının SLE'li hastalarda mortalite ve morbidite üzerinde önemli bir etkisi olduğu ve tüm geç lupus ölümlerinin üçte birinden sorumlu olabileceği bulunmuştur. Konvansiyonel kardiyak risk faktörleri, kortikosteroid kaynaklı dislipoproteinemi ve diğer organlardaki hastalık tutulum komplikasyonları (örneğin hipertansiyon ve hiperlipidemiye neden olan böbrek hastalığı) aterosklerotik süreci güçlendirir.¹⁹ Birçok çalışmada da SLE ile kardiyovasküler hastalık arasında açık bir ilişki olduğu zaten gösterilmiştir.⁷

2.1.3.2.3. Solunum Sistemi Tutulumu

SLE hastalarında akciğerler genellikle diğer organlarla birlikte hastalığın ilerleyen dönemlerinde etkilenir. SLE'ye atfedilebilen en yaygın pulmoner bulgu plevral efüzyonlu veya efüzyonsuz plörittir; ancak akut solunum sıkıntısı (akut respirator distress sendromu), diffüz alveoler kanama (*diffuse alveolar hemorrhage*), kronik interstisyel pnömoni ve küçülen/kaybolan akciğer sendromu (*shrinking or vanishing lung syndrome*) gibi parankimal hastalıklar da görülebilir. Benzer şekilde daha nadir olmakla birlikte vasküler tutulum görülür: akut geri dönüşümlü hipoksemi, pulmoner emboli, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve hava yolu hastalığı, obstrüktif akciğer hastalığı ve üst solunum yolu hastalığı da görülebilir.⁷

Plevral tutulum, SLE'li hastalarda % 30-60 arasında görülen ve otopsi serilerinde ise % 93'e varan oranlara çıkan en sık solunum sistemi tutulumudur. Ayrıca plevral tutulum SLE'de diğer kollojen doku hastalıklarından daha sık görülmektedir. SLE ilişkili plörezi olarak tanımlanmadan önce plevral efüzyonun enfeksiyon, pulmoner emboli, kalp yetmezliği gibi diğer nedenlerinin dışlanması gerekir. Plevral sıvı tipik olarak steril, sarı veya seröanjinoz eksuda şeklinde lenfosit veya polimorfonükleer hücrelerden zengindir.²²

Akut lupus pnömonisi SLE'nin nadir tezahürlerinden biridir. Klinik sunumu ateş, öksürük ve nefes darlığının akut başlangıcı ile karakterize edilen akut interstisyel pnömoniye benzerdir. Kapiller duvarlarda immünoglobulin ve kompleman birikimi olabilir. SLE'de vaskülitik tutulum nadir olsa da alveolar hemoraji de eşlik edebilir. Göğüs röntgenlerinde ağırlıklı olarak alt akciğer bölgelerinde yaygın veya düzensiz opasiteler görülür. Enfeksiyon, organize pnömoni, pulmoner emboli, ilaç toksisitesi, difüz alveolar hemoraji, kalp yetmezliği ve malignite gibi diğer nedenleri dışlamak gereklidir.²³ Tanı koymada 2 faktörün katkısı özellikle önemlidir. Bunlardan birincisi akut lupus pnömonisi genellikle SLE'nin alevlendiği böbrek ve seröz membranlar başta olmak üzere diğer sistem tutulumlarının da eşlik ettiği vakalarda görülmesi, ikincisi ise vakaların büyük çoğunluğunda (% 82) anti-Ro/SS-A antikörlerinin bulunmasıdır. Bu antikörlerin fizyopatolojide rol oynadığından şüphelenilmiştir.²²

Diffüz alveolar hemoraji SLE'nin ender fakat % 70 ile % 90 arasında değişen mortalitesi olan ciddi bir komplikasyondur. Saatler içerisinde gelişen akut formda olabileceği gibi günler içerisinde subakut formda da gelişebilir.²²

SLE ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığının (SLE-ILD) gerçek prevalansı bilinmemektedir; ancak % 3-9'luk bir sıklık oranı bildirilmiştir. Spesifik olmayan interstisyel pnömoni (NSIP), organize pnömoni, lenfositik interstisyel pnömoni (LIP), foliküler bronşiyolit, nodüler lenfoid hiperplazi ve olağan interstisyel pnömoni (*usual interstitial pneumonia*) SLE ile ilişkilidir. Bunlar arasında en yaygın olanı NSIP'dir. SLE-ILD'li hastalar tipik olarak sinsi başlangıçlı kronik prodüktif olmayan öksürük, dispne, azalmış egzersiz intoleransı ve fiziksel muayenede baziler raller gösterir ancak bazı hastalar asemptomatiktir. Enfeksiyon, ilaç toksisitesi ve kalp yetmezliği gibi diğer nedenleri dışlanarak; bu klinik özellikler ileILD'yi doğrulayan yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (HRCT) ile bir SLE-ILD tanısı konur. SLE tanısında kullanılan markerların hiçbirisiyle interstisyel akciğer hastalığı gelişimi arasında doğrudan ilişki yoktur.²³

Pulmoner emboli (PE), SLE'nin nadir fakat potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyondur. SLE hastaları venöz tromboembolik hastalıklar açısından sağlıklı popülasyona göre artmış risk altındadırlar. SLE'li hastalarda genel PE prevalansı % 1-5'tir.^{22,23} Ayrıca lupus hastalarında pulmoner hipertansiyon görülmekle beraber ciddi semptomatik olarak SLE seyrinde oldukça ender görülür daha çok skleroderma ve mikst bağ doku hastalığıyla ilişkilidir.²²

Büzüşen akciğer sendromu (*Shrinking Lung Syndrome*) oldukça nadir bir komplikasyondur. Prevalansının % 1'den az olduğu tahmin edilmektedir. Büzüşen akciğer sendromu olan tüm hastaların nefes darlığı, öksürük ve plöretik göğüs ağrısı gibi solunum semptomları olur. Büzüşen akciğer sendromu, göğüs BT'sinde interstisyel hastalık veya önemli bir plevral hastalık olmadan solunum fonksiyon testinde akciğer hacminde ilerleyici bir azalma ile karakterizedir.²³

2.1.3.2.4. Nöropsikiyatrik Tutulum

Nöropsikiyatrik SLE belirtilerine vaskülopati, otoantikörler ve enflamatuar mediatörler neden olabilir. Nöropsikiyatrik SLE belirtileri baş ağrısı, aseptik menenjit, vaskülit, hareket bozukluğu, nöbet bozukluğu, bilişsel işlev bozukluğu, psikoz, miyelopati, otonomik bozuklukları ve periferik nöropatiyi içerebilir.¹³

Psikoz, ağırlıklı olarak görsel ama aynı zamanda işitsel olan halüsinasyonlar, SLE'li hastaların % 10'undan fazlasında görülür. Psikoz, birincil psikiyatrik hastalıktan farklıdır, çünkü SLE hastalarında içgörü korunur. Ancak tanıya yardımcı olması için bir psikiyatrist tarafından değerlendirilmesi önerilir. Psikoz sıklıkla bilişsel işlev bozukluk ve akut konfüzyonel durumla birlikte görülür. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme dahil incelemeler genellikle normal olmasına rağmen agresif tedavi önerilir ve sıklıkla semptomların tamamen gerilemesini sağlar.²⁴

Nöbetler SLE'de nadiren izole bir olay olarak görülür bunun yerine sıklıkla diğer nöropsikiyatrik lupus sendromlarıyla birlikte görülür. Meydana geldiklerinde nöbetler genellikle fokal olmaktan çok jeneralizedir.²⁴

Yeni nörolojik semptomlarla başvuran herhangi bir SLE hastası tam bir teşhis çalışması dikkatle yapılmalıdır. Buna lomber ponksiyon, MR anjiyografi ve venografi ile birlikte MR görüntüleme, elektroensefalogram (EEG) ve uygun şekilde psikiyatri, psikoloji ve nöroloji değerlendirmeleri dahildir.²⁰ Kapsamlı klinik araştırmalara rağmen laboratuvar ve nörogörüntüleme biyobelirteçlerinin hiçbirinin nöropsikiyatrik lupusu teşhis etmek için klinik uygulamada kullanılarak doğru veya güvenilir olduğu kanıtlanmamıştır. Bazı otoantikörlerin potansiyel bir biyobelirteç olarak öne sürülmesine rağmen antinöronal, anti-ribozomal P ve anti-NR2 antikörleri gibi sadece bu birkaç antikör tanı kriterlerini karşılamıştır. Bu antikörler tanı ile terapötik kararlarda kullanılmaktadır. Beynin MR görüntülemesi, nöropsikiyatrik lupus hastalarını değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilir. Ancak nöropsikiyatrik lupus klinik tanısı olan hastaların % 50'den fazlasında MR'da belirgin bir anormallik yoktur veya bunun tersi de geçerlidir. Bu nedenle bu karışıklığın üstesinden gelmek için kapsamlı bir yaklaşım ve görüntüleme çalışmaları önerilir.²⁴

2.1.3.2.5. Renal Tutulum

Böbrek tutulumu, tüm SLE hastalarının % 50 ila 75'inde görülür ve böbrek hastalığı geliştirecek olanların % 90'ından fazlası bunu tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde yapar. Böbrek hastalığının ilk belirtileri; minimal proteinüri ve mikroskobik hematüriden nefrotik düzeyde proteinüri, üriner silendirler, şiddetli hipertansiyon, periferik ödem ve böbrek yetmezliği veya akut böbrek yetmezliğine kadar değişir. SLE en yaygın olarak glomerüler yapıyı etkiler (yani "lupus nefriti") ve renal interstisyum nadiren tutulur. Nefritin ciddiyeti sıklıkla klinik belirti ve semptomların ciddiyeti ile korele olmadığından, inatçı hafif proteinüri dahil olmak üzere herhangi bir glomerülonefrit şüphesi için bir böbrek biyopsisi yapılmalıdır. SLE'de

glomerulonefrit sınıflandırması; sınıf I'den (minimal mezangial) sınıf VI'a (ileri sklerozan lupus nefriti) kadar uzanır ve mezangiyal tutulum, böbrek tutulum derecesi (fokal veya yaygın) ve etkilenen glomerüllerin tutulum derecesini içerir (segmental ve global). Genel olarak sınıf I (minimal mezangial) ve sınıf II (mezangial proliferatif) lupus nefriti hafif lezyonlardır ve doğal seyirleri olumlu olduğundan genellikle çok az immünosüpresif tedavi gerektirir veya hiç gerektirmez. Sınıf II B'de ışık mikroskobu ile mezangiyal proliferasyon görülürken, sınıf II A'da çok az proliferasyon görülür veya hiç görülmez. Sınıf III (fokal proliferatif) ve sınıf IV (yaygın proliferatif) lezyonlar en sık görülen ve ciddi lezyonlardır. En agresif lupus renal lezyonu olan diffüz (tüm glomerüllerin % 50'sini içeren) proliferatif lupus nefritini tanımlar ve nefritik sendrom ile bozulmuş böbrek fonksiyonu yaygındır. Kresentler de mevcut olabilir, ancak glomerüler kümenin inflamasyonu ve nekrozu baskındır. Bu proliferatif lezyonlara sahip olan hastalar son dönem böbrek hastalığı riski yüksektir ve bu nedenle agresif immün süpresyonla tedavi edilirler. Buna karşılık sınıf V (membranöz lupus nefriti) izole olarak ortaya çıktığında nadiren son dönem böbrek yetmezliğine yol açar. Bu nedenle genellikle sınıf III veya IV ile aynı derecede immün baskılama ile tedavi edilmez. Vakaların % 10 ila % 15'inde görülen sınıf V hem klinik hem de histolojik olarak idiyopatik membranöz nefropatiye yakın benzerliği nedeniyle membranöz lupus nefropatisi olarak tanımlanır. Lupusa bağlı böbrek tutulumunda son dönem böbrek yetmezliği geliştiren hastalar diyalize ihtiyaç duyar ve nakil sırasında hastalıklarının stabil olması koşuluyla bir donör organ mevcut olduğunda böbrek nakli yapılabilir. Ayrıca greft böbrekte nefritin tekrarlama riski vardır. Genel olarak böbrek tutulumu, yıllar süren remisyondan sonra bile hastalık alevlenme olasılığı ile önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Sonuç olarak SLE'li hastalarda düzenli olarak kan basıncı takibi yapılmalı ayrıca böbrek fonksiyon testleri ve proteinüri, hematüri ve üriner silendir açısından idrar tahlili yaptırılmalıdır.^{20,25}

2.1.4. Tanı Kriterleri

Birçok romatizmal hastalıkta olduğu gibi, sınıflandırma kriterleri öncelikle araştırma amaçlı olarak yüksek özgüllük ve homojenliğe odaklanarak araştırma çalışmalarına dahil edilme kriterlerini tanımlamak için tasarlanmıştır. SLE'de güncel kullanımda üç farklı sınıflandırma kriteri bulunmaktadır; klasik Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) kriterleri, Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri (SLICC) kriterleri ve en son 2019'da yayınlanan ortak Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (EULAR)/ACR kriterleridir.²⁶ 1997'de

revize edilen 1982 ACR kriterleri, 30 yılı aşkın bir süredir yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁷ 2012'de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) kriterleri tanıtıldı ve 1997 ACR kriterlerinden daha az özgüllüğe rağmen daha fazla duyarlılık gösterdiği görüldü. Önceki kriterlere göre daha yüksek insidansı öncelikle immünolojik ve nörolojik kriterlerin genişlemesine ve renal sınırlı lupus hastalarını sınıflandırabilme becerisine bağlıdır.⁵ Ayrıca SLICC kriterleri kanıta dayalıydı ve "tek başına" lupus nefriti kriterini içeriyordu; en az 1 klinik ve en az 1 immünolojik kriter toplam 4 kriter gerekliydi. SLICC sınıflandırma kriterleri araştırma ile sınırlı değildi ve daha hassas ve daha kapsamlı olduklarından teşhis için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yalnızca araştırma için geliştirilen 2019 EULAR/ACR kriterleri, ANA $\geq$ 1:80 gerektirir ve ardından lupus belirtilerini ağırlıklandırır (10 puan üzerinden).²⁷ 2019 EULAR/ACR kriterleri ve bunlara karşılık gelen sayısal ağırlık, SLE teşhisinde bir karmaşıklık getirir; bu nedenle bunların uygulanması, klinik denemeler veya zorlu vakaların teşhisi için daha uygundur.¹³ SLICC doğrulama kohortu kullanılarak 3 kriter setinin karşılaştırılmasında EULAR için %89 ve %90, ACR için %83 ve %96 ve SLICC için %97 ve %84 duyarlılık ve özgüllük ile benzer şekilde performans gösterdiklerini gösterdi.²⁷ Yani EULAR ve ACR'nin bu kriterlerinin tanı kriteri olmaktan ziyade sınıflandırma aracı olarak kullanılmasının amaçladığını belirtmek önemlidir. Bununla birlikte, klinisyenler için SLE tanısından şüphelenmede yararlı bir araç olmaya devam etmektedir. EULAR/ACR 2019 kriterlerinin ayrıntıları tabloda özetlenmiştir.⁹

Tablo 1. 2019 EULAR/ACR Klinik kriterleri tablosu⁹

Klinik Alan ve Kriterler	Kriterler	PUAN
Konstitüsyonel	Ateş	2
	Lökopeni	3
Hematolojik	Trombositopeni	4
	Otoimmün hemoliz	4
	Deliryum	2
Nöropsikiyatrik	Psikoz	3
	Nöbet	5
Mukokutanöz	Skar bırakmayan alopesi	2
	Oral ülser	2
	Subakut kutanöz veya diskoid lupus	4
Serözal	Akut kutanöz lupus	6
	Plevral veya perikardiyal effüzyon	5

Kas-iskelet sistemi	Akut perikardit	6
	Eklem tutulumu	6
	Proteinüri (>0,5 gram/24 saatte)	4
Renal	Klas 2 veya 5 lupus nefriti	8
	Klas 3 veya 4 lupus nefriti	10

Anti nükleer antikorlar (ANA) $\geq 1:80$ titrede mevcut olmalıdır veya eşdeğer bir pozitif test gereklidir. Ek kriterler pozitif bir ANA'yı takip eder; sistemik lupus eritematozus (SLE) olarak sınıflandırılabilmesi için en az bir klinik kriterin varlığı ve toplam puanın 10 olması gerekmektedir. Her alan içerisinde yalnızca en yüksek ağırlıklı kriter puana sayılır.

Tablo 2. 2019 EULAR/ACR immüno­lojik kriterleri tablosu⁹

İmmünolojik Alan ve Kriterler	Kriterler	PUAN
Antifosfolipid antikorlar	Anti kardiyolipin veya Anti beta 2 glikoprotein veya Lupus antikoagülanı	2
Kompleman proteinleri	Düşük kompleman C3 veya düşük C4	3
	Düşük komplemen C3 ve düşük C4	4
SLE spesifik antikorlar	Anti-dsDNA veya Anti-Sm antikorları	6

Anti nükleer antikorlar (ANA) $\geq 1:80$ titrede mevcut olmalıdır veya eşdeğer bir pozitif test gereklidir. Ek kriterler pozitif bir ANA'yı takip eder; sistemik lupus eritematozus (SLE) olarak sınıflandırılabilmesi için en az bir klinik kriterin varlığı ve toplam puanın 10 olması gerekmektedir. Her alan içerisinde yalnızca en yüksek ağırlıklı kriter puana sayılır.

Tablo 3. 2012 SLICC kriterleri³

Klinik kriterler
1.Akut Kutanöz Lupus
Lupus malar döküntüsü dahil (malar diskoid hariç) Büllöz lupus Lupusun toksik epidermal nekrolizis varyantı Makülopapüler lupus raş Fotosensitive lupus raş Subakut kutanöz lupus (şiddetli olmayan sedef ve/veya iz bırakmadan iyileşen anüler polisiklik lezyonlar)
2.Kronik Kutanöz Lupus
Diskoid raş (boyun üstünde veya generalize) Hipertrofik (verrüköz) lupus (yüzde, el, ayak tabanı, ekstensör yüzlerde papüler lezyonlar) Lupus pannikülit (profundus) (sertleşmiş deri altı nodüller, plaklar) Mukozal lupus Lupus Eritematosus tumidus (fotosensitif keskin sınırlı pulsuz papül, makül, plak) <i>Chillblains lupus</i> (soğuğa maruz kalan akrall yüzeylerde menekşe rengi plak ve nodüller) <i>Discoid lupus/lichen planus overlap</i> (diskoid lupus ve liken planus çakışması)
3. Oral ülserler (damak, yanak, dil) veya nazal ülserler (Vaskülit, behçet, enfeksiyon, inflamatuvar barsak hastalığı gibi diğer nedenler yokluğunda)
4.Skar bırakmayan alopesi (saçlarda yaygın incelme veya saç kırılabilirliği) (Demir eksikliği anemisi, alopesi areata, androjenik alopesi gibi diğer nedenlerin yokluğunda)
5. İki veya daha fazla eklemi kapsayan sinovit (2 veya daha fazla eklemden şişlik veya efüzyon/hassasiyet ve otuz dakika veya daha fazla sabah sertliği ile karakterizedir.)
6.Serozit
Bir günden fazla süren tipik plörezi veya plevral efüzyon veya plevral sürtünme veya Bir günden uzun süren tipik perikardiyal ağrı veya perikardiyal efüzyon, perikardiyal sürtünme ve perikardit (üremi, enfeksiyon, dressler perikarditi gibi diğer nedenler yokluğunda)

7. Renal (İdrar protein/kreatinin (veya 24 saatlik idrar protein) 500 mg/24 saat üzerinde veya eritrosit silendirleri)
8. Nörolojik (nöbet, psikoz, mononöritis multipleks (vaskülit gibi nedenler dışında), miyelitis, periferik veya kranial nöropati (diyabetes mellitus (DM), enfeksiyon, vaskülit gibi nedenler dışında), akut konfüzyon durumu (toksik, metabolik durumlar, üremi, ilaçlar gibi durumlar yokluğunda)
9. Hemolitik anemi
10. Lökopeni (<4000/mm ³) (felty sendromu, portal hipertansiyon, ilaç gibi durumlar yokluğunda) veya lenfopeni (<1000/mm ³) (kortikosteroid, ilaçlar, enfeksiyon gibi durumlar yokluğunda)
11. Trombositopeni (<100000/mm ³) (portal hipertansiyon, trombotik trombositopenik purpura (TTP), ilaç gibi durumlar yokluğunda)

İmmünolojik Kriterler
1. ANA pozitifliği
2. Anti-dsDNA'nın (ELİSA dışı yöntemlerle) 2 defa pozitifliği
3. Anti-Sm antikor pozitifliği
4. Antifosfolipid antikolarından herhangi birinin pozitifliği Lupus antikoagülanı Yanlış pozitif Rapid Plasma Reagin (RPR) testi Orta-yüksek titrede antikardiyolipin antikor pozitifliği (Ig G, A, M) Anti beta 2 glikoprotein (Ig G,A,M) pozitifliği
5. Kompleman düşüklüğü Düşük kompleman C3 Düşük kompleman C4 Düşük kompleman aktivitesi (CH 50)
6. Hemolitik anemi olmadan direkt coombs testi pozitifliği

ANA: Antinükleer antikor Anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA Anti-Sm: Anti Smith antikor
TTP: Trombotik trombositopenik purpura CH 50: Total kompleman aktivitesi DM: Diyabetes Mellitus
RPR: Rapid Plasma Reagin ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay testinin

2.1.5. Tedavi

Sistemik lupus eritematozus, birden fazla organı kapsayan, heterojen belirtiler gösteren bir hastalıktır; bu nedenle hastalığın ciddiyeti ve organ tutulumu hastadan hastaya değişiklik gösterir. Dolayısıyla hastalık yönetiminde önemli bir zorluk teşkil eder ve disiplinler arası bir yaklaşım gerektirir.⁹ SLE'nin kür tedavisi yoktur, bu nedenle işlev bozukluğunu ve komplikasyonları kontrol altına almak için erken tanı ve tedavi önemlidir.²⁸ Tedavinin amacı ise semptomların optimum kontrolünü sağlamak ve hastalığın remisyonunu sağlamak, hastalar için uzun vadeli sonuçları iyileştirmek, uç organ hasarını önlemek ve hastaların daha iyi yaşam kalitesine sahip olmasını sağlamaktır.⁹

2.1.5.1. Nonfarmakolojik Tedavi

Sistemik lupus eritematozusun farmakolojik olmayan yönetimi de önemlidir.²⁹ Farmakolojik tedaviler genel sağkalımı iyileştirmiş olsa da SLE yaşam kalitesi üzerinde derin bir etkiye sahip olmaya devam etmektedir. Yeni tedavilere rağmen yorgunluk, ağrı ve psikolojik semptom yönetimi gibi ele alınması gereken önemli çözülmemiş sorunlar vardır. Sistemik lupus eritematozuslu hastalar yüksek düzeyde kognitif zorluklar, depresyon, ağrı ve yorgunluk bildirmekte ve bu hastalarda psikolojik bozukluklar yaygındır. Farmakolojik olmayan tedaviler hastalıkla yaşamının belirli sorunlarını ve depresyon ile kaygıyı hafifletmeye yardımcı olmak için tıbbi tedavilerle birleştirilmelidir. Klinisyenler psikososyal işlevsellikteki değişikliklere karşı uyanık olmalı ve belirtildiği şekilde tedavi edilmeli ve/veya uygun danışmanlık için sevk edilmelidir.^{28,30}

Hastalara ateroskleroz, hipertansiyon ve diyabet komorbiditelerini sınırlamak için tütünü bırakma, kilo kontrolü ve egzersizi artırma gibi yaşam tarzı değişiklikleri konusunda danışmanlık yapılmalıdır.²⁸ Ayrıca tütün içimi, SLE'de artmış hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Ayrıca veriler SLE'nin tütün içimi ile ilişkisini daha da ileri götürmekte ve SLE'li bireylerin tütün ürünlerine her türlü maruziyetten kaçınmaları gerektiğini önermektedir..³¹

Sistemik lupus eritematozuslu hastalar yüksek fotosensitivite sergilerler ve ultraviyole (UV) ışınlar SLE'li hastalarda sistemik alevlenmelere neden olabilir.³² Hastalar uygun giysiler giyerek, topikal güneş kremleri uygulayarak ve bronzlaşmaktan kaçınarak güneş maruziyetini en aza indirmelidir. Ayrıca kemik kaybı taraması yapılmalı ve gerektiğinde tedavi başlanmalıdır.²⁸

Lupuslu hastalarda denetimli bir kardiyovasküler eğitim programı; egzersiz toleransını, aerobik kapasiteyi, depresyonu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde artırır. Hasta eğitimi ve psikososyal destek yönetimin önemli bir yönüdür.²⁹

2.1.5.2. Farmakolojik Tedavi

Antimalaryal ilaçlar ve immün sistemi baskılayıcı ilaçlar; hem steroidallı hem de non-steroidal antienflamatuarlarla birlikte son 30 yılda SLE tedavisinin temeli olmuştur.³³

2.1.5.2.1. Steroid Olmayan Antienflamatuar İlaçlar

SLE'li hastalarda artralji, inflamasyon, serozit ve ateşi azaltmak için yaygın olarak non-steroidal antienflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) kullanılır. Düşük dozda steroidlerle ve/veya

antimalaryal ajanlarla birlikte veya bunlar olmadan kullanılabilirler. NSAID'ler böbrek yetmezliğine, sıvı tutulmasına ve interstisyel nefrite neden olabilir. Bu nedenle NSAID'ler özellikle böbrek tutulumu, hipertansiyon veya kalp hastalığı olan hastalarda en kısa ve en etkili süre boyunca kullanılmalıdır.²⁸

2.1.5.2.2. Hidroksiklorokin

Antimalaryal bir ilaç olan hidroksiklorokin, hafif SLE'li hastalarda sıklıkla birinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılır. Artrit ve LE'ye özgü cilt lezyonlarına karşı iyi etkinliklerinin yanı sıra antimalaryaller SLE'yi remisyonda tutar, daha az hastalık alevlenmeleri ile ilişkilidir ve hastalık şiddetini azaltır.²⁸ Sıtma önleyiciler ayrıca SLE'nin yorgunluk ve serozit gibi diğer belirtilerini azaltabilir. Son zamanlarda lupus hastalarının lipid profili üzerindeki yararlı etkileri de gösterilmiştir.³³ Hidroksiklorokin, doğal bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan bir protein sınıfı olan Toll benzeri reseptörleri (TLR) inhibe eder. Bunlar, interferon- α 'nın (IFN- α) down regülasyonuna neden olur ve bu da otoantijen sunumunu azaltır.²⁸

Hidroksiklorokin immünosüpresif değildir ve enfeksiyon veya malignite riskini artırmaz. Retinal toksisite 20 yıllık tedavi süresinden sonra artan nadir bir komplikasyondur. Retina taraması başlangıçta 5 yılda ve ardından yılda bir yapılır. Çok nadir görülen komplikasyonlar olarak da kardiyomegali ve miyopati meydana gelebilir.²⁷ Ayrıca hastalar uzmanların deneyimlerine dayanarak emzirme döneminde de hidroksiklorokin kullanımına devam edilebilir.³⁴

2.1.5.2.3 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler immün sisteminin tüm bileşenlerini etkiler, güçlü immünosüpresif ilaçlardır. Anti-inflamatuar sitokinleri (interlökin-10, interlökin-1a ve annexin-1) indükler; adezyon moleküllerinin ve enflamatuvar sitokinlerin (interlökin-2, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü) üretimini azaltır; lenfositlere sunum için antijenlerin monositler tarafından işlenmesini inhibe eder. Ayrıca sikloksijenaz 2'i ve indüklenebilir nitrik oksit sentazı inhibe eder.^{27,29} Sistemik glukokortikoidler, önemli organ tutulumu veya refrakter semptomu olan hastalarda tek başına veya diğer immünosüpresif ajanlarla kombinasyon halinde kullanılır.²⁸ Yüksek doz veya puls kortikosteroidler bazı nefrit, vaskülit ve nöropsikiyatrik tutulum,

miyokardit veya alveolit vakaları gibi yaşamı veya organı tehdit eden belirtilerde otoimmün yanıtı hızla ortadan kaldırmak için önemlidir.²⁷

Glukokortikoid tedavisi uzun vadeli yan etkileri nedeniyle mümkün olan en kısa sürede ve en düşük dozda kullanılmalıdır.²⁸ Lupus hastalarında tanı konulduktan sonra organ hasarının % 80'i doğrudan veya dolaylı olarak prednizolona bağlanabilir. Kortikosteroidler düşük dozlarda bile zamanla kataraktı, osteoporozu, kırıkları ve koroner arter hastalığını artırır.²⁷

2.1.5.2.4. İmmünosüpresif/Sitotoksik Ajanlar

2.1.5.2.4.1. Azatiyopürin

Azatiyopürin, DNA sentezini inhibe eder ve immün sisteminde lenfosit çoğalmasını önler.²⁸ Azatiyopürin SLE belirtilerinin geniş spektrumlu tedavisinde kullanılır.³³ Azatiyopürin, 1960'ların sonlarından beri renal ve ekstrarenal lupusta yaygın olarak kullanılmaktadır.²⁷ Orta ila şiddetli lupusta ve lupus nefriti idame fazında steroid koruyucu ajan olarak kullanılır.²⁸ Azatiyopürin, metil-merkaptopürin (MMP) metaboliti fetüste üretilmediğinden gebelik sırasında renal ve ekstrarenal hastalığı kontrol etmek için mükemmel bir seçim olmaya devam etmektedir.²⁷ Ancak azatiyopürin emzirme döneminde önerilmemektedir.³³

2.1.5.2.4.2. Metotreksat

Metotreksat, geri dönüşümsüz olarak dihidrofolat redüktaza bağlanarak pürin sentezini azaltarak DNA sentezi, onarımı ve replikasyonunu engelleyen bir antimetabolittir.²⁷ Metotreksat; haftada 15-20 mg'a kadar olan dozlarda, SLE'nin serozit, kutanöz ve eklem belirtilerinin tedavisinde giderek daha fazla kullanılmaktadır.³³ Metotreksat lupus hastalığı aktivitesini hafifçe azaltır ve orta derecede aktif lupus hastalarında daha düşük steroid dozlarını sağlayarak önemli bir avantaj sağlar.²⁸

Metotreksat tedavisinin en önemli yan etkileri bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal toksisite, hepatotoksisite ve hematolojik toksisitedir. Hepatotoksisite akut veya kronik olabilir. Hastaların % 10-20'sinde karaciğerde fibrozis, % 6-10'unda siroz görülür. Yapılan son çalışmalar metotreksatın hepatotoksik etkisinin önceden düşünüldüğünden az olduğunu, diyabetes mellitus (DM) ve obezitenin daha çok karaciğer

hasarına neden olduğunu göstermiştir. Tedaviden bir gün sonra 5 mg folik asit kullanımının gastrointestinal toksisiteyi veya erken kemik iliği supresyonunu engelleyebileceği düşünülmektedir. Birçok ilaç, metotreksatın ilaç metabolizmasını etkileyerek toksisiteye neden olabilir. Fenitoin, barbituratlar, tetrasiklinler, fenilbutazon, salisilatlar ve trimetoprim-sülfometaksazol metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını engelleyerek hematolojik toksisiteye neden olabilir. Siklosporin metotreksatın renal atılımını azaltır. NSAI ilaçlar, salisilatlar ve sülfonamidler ise metotreksatın yarılanma ömrünü artırır.³⁵

2.1.5.2.4.3. Siklofosfamid

Aktif alkilleyici metabolitler oluşturur. (4-Hidroksisiklofosfamid, fosforamid hardalı ve akrolein) DNA'yı çapraz bağlayarak ve DNA sentezini baskılayarak hücrelerin bölünmesini önler. Alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid, lupus nefriti için standart tedavidir ve genellikle kortikosteroidlerle birlikte lupus nefriti ile şiddetli sistemik lupus eritematozus için kullanılır. Ağır nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalarda kortikosteroidlerle birlikte kullanılmaktadır.^{28,29}

Siklofosfamid, erken ovaryan yetmezliği, hemorajik sistit, artan mesane ile diğer malignitelerin riski ve lökopeni ile birlikte artmış enfeksiyon riskiyle ilişkilidir.²⁷ Siklofosfamid tedavilerine başlamadan önce hastalarda ilacın yan etkileri, olası riskleri ve yararları arasındaki denge önemlidir. Son olarak, ilacın teratojenik potansiyeli nedeniyle hamile hastalar siklofosfamide başlamadan önce doğurtulmalıdır.³³

2.1.5.2.4.4. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF), B ve T hücre proliferasyonunu guanozid nükleotidlerini tüketerek inhibe eder, immünosüpresif etkisini gösterir. Kamanamol ve arkadaşlarının yaptığı bir sistematik derleme ve meta-analizde mikofenolat ile kortikosteroidlerin kombinasyonun lupus nefriti tedavisinde siklofosfamid kadar etkili olduğu ve lökopeni riskinin daha az olduğu gösterilmiştir. Lupus nefritinin ilk kontrolünden sonra remisyon dönemleri ve nüksün önlenmesi için azatiopürin veya mikofenolat ile idame tedavisi gereklidir. Mikofenolat, lupus nefritinin indüksiyonunda ve idamesinde de etkilidir.^{27,28}

MMF uygulamasıyla ilişkili başlıca yan etkiler arasında ishal, kusma, lökopeni ve bazı enfeksiyon türlerinin daha sık görülmesi yer alır.³⁶

2.1.5.2.4.5 Rituksimab ve Kalsinörin İnhibitörleri

Rituksimab, B hücresine özgü antijen CD 20'yi hedefleyen hümanize bir kimerik fare/insan monoklonal antikordur. SLE hastalarında dolaşımındaki otoreaktif B hücrelerinin azalmasını sağlar.²⁸ Negatif faz 3 denemelerine rağmen gözlemsel verilerden elde edilen faydanın kanıtlarına dayalı olarak refrakter hastalıkta kullanılıyor. B hücresinin işlevini azaltan rituksimab gibi ilaçların "endikasyon dışı" kullanımı, lupus nefriti de dahil olmak üzere genellikle refrakter hastalığı olan hastalarda ek tedavi olarak bazı tedavi kılavuzlarının bir parçası olmaya devam etmektedir.²⁶ Ayrıca rituksimab ile ilişkili yan etkiler görülebilmektedir. Daha önceden ilaca maruz kalmış olanlarda tedavi sırasında infüzyon reaksiyonları olabilir. Serum hastalığı dahi gelişebilmektedir. Rituksimab hem erken (bir ay içinde) hem de geç başlangıçlı (bir yıla kadar, genellikle yaklaşık 4 ila 6 ay) sıklıkla kendi kendini sınırlayan nötropeni ile ilişkilendirilmiştir. Enfeksiyon semptomları ile ilişkili olduğunda genellikle filgrastim tedavisine iyi bir yanıt alınır. Rituksimab ile tekrarlanan tedavi döngülerinde ise artmış hipogamaglobulinemi riski ile ilişkilidir. Özellikle solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere ciddi veya tekrarlayan enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Rituksimab genellikle iyi tolere edilir. Bununla birlikte, herhangi bir immünoşüpresif tedavide olduğu gibi rituksimab nadir görülen fırsatçı enfeksiyonlar da dahil olmak üzere enfeksiyon riskini artırabilir. Tekrarlayan herpes zoster enfeksiyonları bildirilen en yaygın fırsatçı enfeksiyonlar olduğu düşünülmektedir. Rituksimab ile tedavi edilen hastalarda çok nadir progresif multifokal lökoensefalopati vakaları da rapor edilmiştir³⁷

Kalsinörin inhibitörleri, kalsinörin aktivasyonunu bozan siklofilin ile kompleks oluşturur. İnterlökin-2 üretimini inhibe eder ve G0 ile G1 arasındaki T hücre döngüsünü durdurur. Orta ile şiddetli sistemik lupus eritematozus için steroid koruyucu bir ilaç olarak kullanılır.²⁹

Kalsinörin inhibitörleri, transplant reddini önlemek için yaygın olarak kullanılır. Lupusta ise takrolimus; tek başına veya mikofenolat ile kombinasyon halinde, daha iyi yan etki profili nedeniyle siklosporinden daha yaygın olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte her ikisi de plazma konsantrasyonunda önemli değişkenliğe sahiptir ve izlem gerektirir.²⁷

2.2. Avasküler Nekroz

Kemiğin osteonekrozu veya avasküler nekrozu ilk olarak Munro tarafından 1738'de tarif edilmiştir.³⁸ Avasküler kemik nekrozu, aseptik nekroz veya osteonekroz ile eş anlamlıdır

ve bu terimler kemiğin infarktını tanımlar.³⁹ Avasküler nekroz (AVN) kemik ve kemik iliği dokusunun travmatik ve atravmatik sebeplerle beslenme yetersizliği nedeniyle gelişen doku ölümü sonucu oluşan patolojik bir durumdur.⁴⁰ Avasküler nekroz popülasyonda daha çok genç kesimi etkileyen bir patolojidir. Bu patoloji zaman içinde epifizlerde yükseklik kaybı ve düzleşmeye neden olmakta ve ileri dönemde osteoartrit meydana gelmektedir.⁴¹ AVN vücutta herhangi bir kemiği tutabilmesine karşın en sık tutulum yeri femur başı olup ikinci sıklıkla humerus başında görünmektedir.⁴⁰ Avasküler nekroz yaygın bir hastalıktır ve Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl gerçekleştirilen toplam 500.000 eklem replasman prosedürünün % 10'unu hatta daha fazlasını oluşturur. Avasküler nekrozlu hastaların yaklaşık % 75'i 30 ila 60 yaş arasındadır. Sistemik lupus eritematozus hariç avasküler nekroz ağırlıklı olarak erkeklerde görülmektedir (7:3 erkek-kadın oranı).⁴²

Avasküler nekroz hastalığında belirti ve semptomlar nonspesifiktir. Özellikle de lezyon küçükse asemptomatik olarak kalabilir. Eğer lezyon büyük bir alanı kaplıyorsa semptomlar zamanla haftalar veya aylar içerisinde gelişebilir. Yavaş yavaş kalçada özellikle inguinal bölge, gluteal alan ve uyluk proksimalinde ağrılar belirginleşmeye başlar. İstirahat halinde görülebildiği gibi sıklıkla aktivite ile derecesi artar. Daha sonra aksama ve hareket arkında azalma ortaya çıkar. Ağrıya kalça eklemi sinoviti de eşlik edebilir. Bu durum kendini kalça hareketlerinde azalma ve tüm hareket arkı boyunca ağrı ile gösterir.⁴¹

Avasküler nekrozun altında yatan olası nedenler olarak damar tıkanıklığına yol açan çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Sistemik lupus eritematozus gibi sistemik hastalıklarda yaygın olan yüksek dozda glukokortikoidlerin yanı sıra aşırı alkol alımı, dolaşımdaki lipitlerdeki değişikliklerle ve bunun sonucunda kemiği besleyen arterlerde mikro yağ embolisi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca yağ embolisi riskinin artması, venöz akışı engelleyen kemik iliğinde yağ hücrelerinin boyutunun artmasına da bağlanmıştır. Bu nedenle yağ embolisi, adiposit hipertrofisi ve venöz stazın tümü bu hastalık sürecindeki etiyolojik faktörler olarak suçlanmıştır. Damar tıkanıklığı aynı zamanda damar içi pıhtılaşmayı ve trombüs oluşumunu artıran hastalık süreçlerinden de kaynaklanabilir; örneğin antifosfolipid antikorlar, kalıtsal trombofili ve hipofibrinoliz hem pıhtılaşma hem de fibrinolitik yollardaki değişen mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Tıkanma, orak hücreli hemoglobinopatilerde görüldüğü gibi kırmızı kan hücresi oraklaşması ve kemik iliği hiperplazisi sonucunda da meydana gelebilir veya Gaucher hastalığında görüldüğü gibi kemik iliğinde serebrosit dolu hücrelerin birikmesinden de kaynaklanabilir. Artan basınçla ilişkili dekompresyon hastalığı ise arteriyoller tıkanma ve nekroza da neden olabilen nitrojen kabarcığı oluşumuna yol açabilir. Bir diğer örnek olarak kırık veya çıkık nedeniyle oluşan travma, ekstraosseöz kan desteğinin

zarar görmesine neden olabilir. Bu durum özellikle femur boynu kırıklarına özgündür. Bu bölgedeki travma; medial femoral sirkumfleks arterin dalları olan lateral epifiz damarları ile ligamantum teres arteri arasındaki anastomozu kesintiye uğratarak femur başına kan akışının bozulmasına neden olur. Son olarak radrasyon, kemoterapi veya oksidatif stres direkt hücrel hasar ile sonuçlanabilir ve osteojenik *differentiasyonun* azalması ile mezenşimal kök hücrelerin adiposite dönüşmesine neden olabilir.⁴³

AVN vücutta her hangi bir kemiği tutabilmesine karşın en sık tutulum yeri femur başında görünmektedir.⁴⁰ Osteonekroz veya avasküler nekroz sınıflaması zamanla pek çok değişikliğe uğramıştır. Yapılan sınıflandırmalar prognoz ve tedavi için bir rehber niteliğinde olmalıdır. Femur başı avasküler nekrozunun evreleme ve sınıflamasında Ficat ve Arlet sistemi, kombine sistem ve Mitchell sistemi gibi birçok sistem bulunmaktadır.⁴¹

Ficat-Arlet sınıflaması: Bu sınıflama hala sık kullanılan sınıflama olup Ficat sınıflandırması, standart radyografilere dayalı olarak 3 evre olarak tariflenmiş daha sonra 4. evre eklenmiştir. (Tablo 4) Daha da sonraki modifikasyonlarda 6 evreye çıkarılmıştır. Bu sınıflamaya klinik ve manyetik rezonans görüntüleme bulguları da eklenmiştir. Evre 1’de klinik belirtiler mevcudiyetinde radyografilerde bulgu olmazken MR görüntülemesinde ve sintigrafide avasküler nekroz bulguları izlenmektedir. Evre 2’den itibaren radyografi bulguları da eklenmektedir. Evre 2’de femur başı konturu normal ancak kistik veya osteosklerotik bölgeler gibi yeniden kemik şekillenme mevcuttur. Evre 3’de subkondral çöküş veya femur başı düzleşmesi gelişmiştir. Evre 4’de asetabulumda kistler, osteofitler ve kırıkdayk yıkımı gibi sekonder dejeneratif değişikliklerle eklem aralığının daralması görülür.^{41,43}

Tablo 4. Ficat-Arlet sınıflaması⁴¹

Evre	Radyolojik bulgu
1	Normal (sadece MR görüntüleme bulgusu)
2	Diffüz skleroz, kist
3	Subkondral kırık (<i>crescent sign</i>) +/- başta çökme
4	Kollaps, asetabular değişiklik, eklem destrüksiyonu

MR görüntülemesinde kemik iliği sinyal değişikliği izlenmeden önceki dönemde semptomatik kalça eklem efüzyonu, intraosseöz intramedüller basıncın artmasına bağlıdır. Kemik iliği nekrozun ve asellüler lakünlerin gösterilmesi, osteonekrozun erken dönemi ile kalçanın geçici osteoporozunun ayrımının yapılabilmesine yardımcı olur. Kemik iliği ödemi,

avasküler nekrozun ileri avasküler nekroza ilerlemesini gösteren bir bulgudur. Kemik iliği ödemi ve eklem efüzyonu sıklıkla evre III avasküler nekrozu ile birlikte görülür. Femur başı avasküler nekrozunun erken evrelerinde histolojik değişiklikler var iken MR görüntülemesinde T1A ve T2A kesitlerde bulgular normal olabilir. Bu dönemde kontrastlı MR görüntüleme kesitlerinde avasküler nekroz alanları, kontrast tutulumu göstermeyen alanlar şeklinde izlenebilir.⁴¹

MR görüntülemesi fokal avasküler nekrozun tanısında, sintigrafi, direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularının normal olduğu dönemde bile bulgu verebildiğinden özellikle yüksek riskli hastalarda tarama yöntemi olarak MR incelemeleri yapılmalıdır.⁴¹ AVN'nin erken evresinde MR görüntülemesinin amacı, iliğin nekrozundan ve vaskülarize mezenkimal dokunun içe doğru büyümesinden kaynaklanan değişiklikleri saptamaktır.⁴⁴

AVN kalça gibi yük taşıyan kemikte ve eklemde çökmenin olması ve anatominin bozulması tedavinin şeklini değiştirmektedir. Eğer deformitelerin geliştiği dönemde ise bozulmuş alanı rekonstrükte edecek girişimler uygulanmak gerekmektedir. Tedavi edilmeyen olguların % 70-80'inde klinik ve radyolojik progresyon gözlenir ve ortalama iki yıl içinde artroplasti ameliyatı gerektiren femur başlarında çökme ve eklem dejenerasyonu ortaya çıkar. Total kalça protezi ameliyatlarının yaklaşık % 5-18'si femur başlarında AVN nedeniyle yapılmaktadır⁴⁰

Hastalığın erken tanı ve tedavisi ile kemik dokusunun canlılığını sürdürmesi oldukça önemlidir. Eklem deformitesi geliştiği durumlarda eklem replasman tedavisi ile sonuçlanmaktadır. Lupus hastalarının hayatını çok farklı bir yönde etkileyecek olan AVN tanısı klinik öykü ve radyolojik görüntüler ile son derece basit ancak bir o kadar da atlanma ihtimali olan bir hastalıktır.⁴⁰ Literatürde 1. seviye kanıt eksikliği çökme öncesi femur başı avasküler nekrozu olan hastaları yönetmek için optimal tedavi protokollerini belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Çökmeden önce erken müdahale eklem koruma prosedürlerinde başarılı sonuçlar için kritik öneme sahiptir.⁴³ Travmatik olmayan AVN'de alkol alımını ve kortikosteroid dozunu sınırlayarak (liposit hipertofisini önlemek için), statinler kullanarak ve Gaucher hastalığında enzim replasmanı yaparak avasküler nekroz için profilaktik önlem alınabilir. Hiperkoagülabilitate ile ilişkili sendromlarda avasküler nekroz için varfarin veya enoksaparin ile profilaksisi yapılmalıdır. Bisfosfonatlar ise subkondral kemiğin mekanik bütünlüğünü koruma, kırık ve eklem uyuşmazlığı riskini en aza indirme beklentisiyle subkondral kemik rezorpsiyonu oluşum oranlarını yeniden dengelemek için kullanılmıştır.⁴⁵

İnvaziv olmayan modaliteler tipik olarak osteonekrozun *precollaps* aşamasında, eklem koruyucu bir prosedür gerçekleştirilmeden önce kullanılır. Örneğin *ekstrakorporeal şok*

dalgası tedavisi (ESWT), kemik iyileşmesini uyarmak için ses dalgalarını kullanan non-invaziv bir prosedürdür. Mekanizmanın artan anjiyogenik faktörlerin neovaskülarizasyonu uyarmasıyla olduğuna inanılmaktadır. *Hiperbarik oksijen (HBO)* tedavisi ise dokulara atmosferik basınçtan daha yüksek bir seviyede oksijen sağlar ve hücre içi oksijenasyonu arttırdığı, böylece oksijenasyonun iyileştirdiği ve kemik iskemisini azalttığı teorize edilmiştir. *HBO* ile umut verici çalışma sonuçları elde edilse de sınırlı imkan, uzun tedavi süresi ve yüksek maliyet nedeniyle *HBO*, osteonekroz için en iyi tedavi yöntemi olmayabilir. *Puls elektromanyetik terapi*, kırık iyileşmesinde klinik olarak yıllardır kullanılmaktadır. Kırıkta iltihabını ve yıkımını hafiflettiği ve anjiyogenezi teşvik ettiği ortaya çıkmıştır. *Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisi, hiperbarik oksijen ve puls elektromanyetik terapi* cesaret verici sonuçlar vermiştir ancak bu bulguları doğrulamak için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.⁴⁶

2.3. Sistemik Lupus Eritematozus ve Avasküler Nekroz

Osteonekroz, aseptik nekroz ve iskemik kemik nekrozu olarak da adlandırılan AVN'nin SLE'de ortaya çıktığını ilk kez 1960 yılında Dubois ve Cozen tarafından bildirilmiştir.⁴⁷

Avasküler nekroz (AVN), sistemik lupus eritematozusun (SLE) karmaşık ve çok faktörlü bir komplikasyonudur. Avasküler nekroz, şiddetli ağrıya neden olan ve yaşam kalitesini tehlikeye atan yıkıcı bir durumdur. SLE hastalarında avasküler nekroz prevalansı değişken olup % 1,7 ile % 52 arasında değişmektedir. Ancak SLE'li hastalarda avasküler nekrozun patofizyolojisi ve risk faktörleri henüz tam olarak belirlenememiştir. SLE hastalarının avasküler nekroz geliştirme eğilimi için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Glukokortikoid, SLE hastaları için yaygın olarak kullanılan bir terapötik seçenektir ve SLE hastalarında yüksek doz glukokortikoid tedavisi, avasküler nekroz gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Kalça ve dizler en sık etkilenen bölgeler olmasına rağmen birden fazla anatomik lokasyon da etkilenebilir.⁴⁸

Avasküler nekrozun patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik yatkınlığın, metabolik faktörlerin ve kan akışını etkileyen diğer faktörlerin birleşik etkilerinin bir sonucu olması muhtemeldir. Nihayetinde avasküler nekroz; kan akışını azaltan veya osteotoksositeye neden olan travmatik veya atravmatik faktörlere bağlı olabilen kemik ölümü ile karakterize edilir. Ayrıca alkol ve ilaçların doğrudan osteotoksitesi kemik hücresi ölümüne yol açabilir. Kortikosteroidlerin kullanımı avasküler nekroz gelişimi için majör bir risk faktörü olarak

kabul edilmiş olsa da avasküler nekroz, SLE'li hastalarda sistemik kortikosteroid verilmesini gerektiren diğer tüm hastalıklardan daha sık görülür. Bu durum, kortikosteroid kullanımının SLE'li hastalarda avasküler nekroz gelişimi ile ilişkili tek risk faktörü olmayabileceğini düşündürmektedir.⁴⁹ Avasküler nekroz genellikle yüksek dozlarda kortikosteroid tedavisine başlandıktan hemen sonra veya daha nadiren SLE alevlenmeleri için doz artırıldıktan sonra ortaya çıkar.⁵⁰ Literatürde Mont ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz ve sistematik derlemede, yüksek doz kortikosteroid tedavilerinin avasküler nekroz gelişme riskini on kata kadar artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca Mont ve arkadaşları çalışmalarında 40 mg üstü günlük dozlarla tedavi edilen hastaların daha yüksek risk altında olduğunu ve dozlardaki her 10 mg'lık artışta insidansın % 3,6'lık artış olduğunu saptamıştır. Klinisyenler, özellikle sistematik lupus eritematozusta yüksek kortikosteroid rejimleri alan hastalarda avasküler nekroz konusunda dikkatli olmalıdır.⁵¹ Birçok çalışmada da steroid dozu, kümülatif doz, steroid tedavisinin süresi ve tedavi şekli ile avasküler nekroz gelişimi arasında ilişki bildirilmiştir. Ek olarak avasküler nekroz gelişme riski SLE hastalığı seyri boyunca değişir. Newyork'ta yapılan bir çalışmada osteonekroz insidansının teşhisten sonraki ilk 5 yıl boyunca sürekli arttığı belirtilmiştir.⁵²

SLE'de antifosfolipid antikor sendromunu varlığının artmış AVN riski ile ilişkili olduğunu bazı çalışmalar göstermiştir. AVN, glukokortikoid kullanımı dahil başka risk faktörleri olmayan primer antifosfolipid antikor sendromlu hastalarda görülmüştür.⁴⁷ Bu durum, antifosfolipid antikor sendromundaki hiperkoagülopati durumunun, kortikosteroid tedavisi yokluğunda da SLE hastalarında osteonekrozu tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca avasküler nekroz; antifosfolipid sendromu, artrit, cushingoid görünüm, plevral efüzyon, nöropsikiyatrik tutulum ve diğer klinik değişkenlerle de ilişkilendirilmiştir.⁵²

Yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi edilen SLE hastalarında sinovit nadir olduğundan derin eklem ağrısı geliştiğinde her zaman avasküler nekrozdan şüphelenilmelidir. Bununla birlikte avasküler nekroz hiçbir klinik belirti göstermeden de ortaya çıkabilir. Gerçekten de MR görüntüleme çalışmaları eklem ağrısının olmadığı çeşitli aşamalarda osteonekrotik lezyonları tanımlamıştır. Ayrıca SLE'de bir bölgede avasküler nekroz saptanmış hastaların her zaman radyografiler veya MR görüntülemeleri ile diğer eklemlerinin de avasküler nekroz açısından taranması önerilmektedir.⁵²

Avasküler nekrozlu SLE hastaları için terapötik yaklaşım, genel avasküler nekrozdaki yaklaşıma benzerdir. SLE'li hastalardaki avasküler nekrozun sonuçlarının, SLE olmayan avasküler nekroz hastalarına benzer olduğu bildirilmiştir.⁵²



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda hastanemizde takipli SLE hastalarında AVN sıklığının saptanması ve AVN gelişimi ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

1 Ocak 2012 ile 1 Ekim 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran, ICD10 (İnternational Classification of Diseases / Uluslararası Hastalık Sınıflaması) sınıflandırmasına göre M32 tanı kodu girilmiş 18 yaş ve üzerindeki 1980 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. 1574 Hasta ise SLICC 2012 SLE sınıflama kriterlerini karşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. 406 Hasta SLICC 2012 SLE sınıflama kriterlerini karşılıyordu. Bu hastalardan verileri yetersiz ve overlap sendromuna sahip olan 159 kişi çalışma dışı bırakıldı. Final kohort olarak 247 hasta çalışmaya dahil edildi. 2012 SLICC kriterlerini taşıyan 406 hastadan 39 tanesinde avasküler nekroz gelişmişti. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı. (KARAR TARİH/NO: 06/01/2023 36 sayılı)

Çalışmada hastaların demografik verileri, klinik bilgileri, hematolojik, immünolojik ve biyokimyasal parametreleri ile görüntüleme sonuçları Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi'nde kullanılmakta olan otomasyon sisteminden (Mergentech EBYS) ve hastaların poliklinik dosyalarından ayrıntılı olarak tarandı. Hastaların cinsiyet, yaş, tanı yaşı, hastalık süresi, avasküler nekroz gelişmişse avasküler nekroz tanı anındaki yaşı ve avasküler nekroz gelişene kadar olan hastalık süresi, komorbiditelerden diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi varlığı (düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) >190 mg/dl), osteoporoz, tütün ve alkol kullanımına ait demografik veriler kaydedildi.

Hastalarda radyolojik olarak kanıtlı (bilgisayarlı tomografi (BT) veya MR görüntülemeleri) avasküler nekroz veya osteonekroz varlığı hastane otomasyon sistemi (Mergentech EBYS) ve hastaların poliklinik dosyaları üzerinden tarandı. Avasküler nekroz veya osteonekroz tanı tarihi, patoloji tespit edilen ilk radyolojik görüntüleme tarihi olarak alındı.

Hastaların nörolojik, hematolojik ve renal tutulumları SLICC 2012 sınıflandırma kriterlerine göre değerlendirildi. Antifosfolipid antikor sendromu tanısında 2006'da Sydney'de revize edilmiş Sapporo kriterleri kullanıldı.

Hastaların klinik özellikleri olarak tromboembolik olay, Raynaud fenomeni ve bu nedenle ilaç kullanımı, eklem tutulumu, plevral ve perikardiyal seröz zar tutulumu, vaskülitik tutulum, akciğer tutulumu, nöropsikiyatrik tutulum, hematolojik tutulum, otoimmün hemolitik

anemi, böbrek tutulumu, nefrotik proteinüri, 500 miligram (mg)'ın üzerinde persistan proteinüri, SLE'ye sekonder antifosfolipid antikor sendromu varlığı, antifosfolipid antikorlarından herhangi biri pozitif olan hastalar ve bu hastalardan antifosfolipid antikor sendromu klinik öyküsüne sahip olanlar ayrıca kaydedildi. Ayrıca hastalarda immün süpresif ilaç kullanımı, antiagregan, antikoagülan ve antihiperlipidemik ilaç kullanımları da kayıt edildi.

Avasküler nekroz veya osteonekroz gelişimi ve steroid kullanımı arasındaki ilişkiyi incelemek için hastaların intravenöz puls steroid kullanımı (3 gün boyunca 250 mg ve üzerinde prednol), steroid kullanım süresi (ay), ortalama günlük steroid dozu ve total kümülatif steroid dozu (eşdeğer prednol dozuna göre) kaydedildi. Hastalarda maksimum günlük steroid dozu (hastalık sırasında herhangi bir zamanda steroid tedavisinin en yüksek dozu ve dozaj olarak eşdeğer prednol dozuna göre hesaplanarak) kaydedildi. Ek olarak avasküler nekroz gelişen hastalarda avasküler nekroz gelişene kadar olan ortalama günlük steroid dozu ve kümülatif steroid dozu ayrıca incelendi.

Hastaların otoantikor profil açısından ANA pozitifliği, anti-dsDNA pozitifliği, kompleman C3 ve C4 düşüklüğü, kompleman C3 ve C4 seviyesi, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-Sm, anti-Rnp, lupus antikoagülanı, antikardiyolipin Ig G, M ve anti beta 2 glikoprotein Ig G, M otoantikor pozitifliği kaydedildi.

Hastaların laboratuvar değerleri olarak herhangi bir antifosfolipid antikor pozitifliği olan hastalardan koagülasyon testleri olarak aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) ve Uluslararası Normalize edilmiş Oran/International Normalized Ratio (INR) incelendi. Yine hastalarda LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein), trigliserid (TG), lökopeni (lökosit sayısı<4000/ μ L (mikrolitre)) varlığı ve lökosit değeri; trombositopeni (platelet<100.000/ μ L) varlığı ve trombosit değeri; hemoglobin değerleri ile glomerüler filtrasyon hızının ve kreatinin değerlerinin ortalaması, sedimentasyon değerlerinin ve CRP değerlerinin ortalaması kaydedildi.

3.1. Kullanılan İstatiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz Windows için SPSS 22.0 sürüm yazılım programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerler olarak ifade edilmiştir.

Normallik analizinde kompleman C3 değeri ve hemoglobin değeri verilerinin Shapiro–Wilk testinde normal dağılım göstermesi üzerine bağımsız gruplarda T testi

kullanılmıştır. Normallik analizinde kompleman C3 değeri ve hemoglobin değeri haricinde kalan tüm nicel veriler Shapiro–Wilk testinde normal dağılım göstermemesi üzerine Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizlerinde ise Ki Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirilmiş olup $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Ocak 2012 ile Ekim 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran, ICD 10 sınıflandırmasına göre M32 tanı kodu girilmiş 18 yaş ve üzerindeki 2012 SLICC kriterlerini karşılayan 406 lupus hastası retrospektif olarak tarandı. 406 lupus hastasından 39 hastada avasküler nekroz saptandı. Avasküler nekroz sıklığı % 9,6 olarak bulundu. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesinde Romatoloji poliklinik takibinden çıkan hastalar ve/veya verilerine ulaşılamayan 159 lupus hastası çalışmaya alınmadı. Çalışmaya toplamda 247 lupus hastası alındı. AVN gelişmeyen 367 lupus hastasından 208 kişi çalışmaya alındı. Bu 367 hastadan 20 hasta eksitustu. Bu hastalardan 12 tanesi çalışmaya alınan gruptaydı. AVN gelişen gruptaki 39 hastadan ise 6 hasta eksitustu. Hastaların demografik verileri olarak ise çalışmaya alınan 247 hastadan 227'si kadın (% 91,9); 20'si (% 8,1) erkekti. SLE hastalarının yaşlarının ortalaması $41,79 \pm 13,29$ yıldır. SLE hastalarının ortalama tanı yaşı ise $30,55 \pm 12,19$ yıl olarak saptandı. Çalışmaya katılan lupus hastalarının ortalama hastalık süresi $130,43 \pm 76,97$ ay idi. Hastaların % 2,8'inde tütün kullanımı ve % 5,9'unda alkol kullanım öyküsü vardı. Eşlik eden hastalıklardan en sık hipertansiyon görüldü ve eşlik eden hastalıkların dağılımları tabloda belirtilmiştir. Ayrıca hastaların 54'ünde (% 21,9) osteoporoz gelişmiş ve bu nedenle bifosfonat tedavisi öyküsü vardı, 2 hastada da RANKL (Nükleer faktör kappa- B ligand reseptör aktivatörü) inhibitörü olan denosumab alma öyküsü vardı.

Tablo 5. Hastaların demografik verilerinin dağılımı

	n=247
Kadın, n (%)	227 (% 91,9)
Erkek, n (%)	20 (% 8,1)
Yaş, ortalama (yıl)	$41,79 \pm 13,29$
Tanı yaşı, ortalama (yıl)	$30,55 \pm 12,19$
Hastalık süresi, ortalama (ay)	$130,43 \pm 76,97$
Alkol, n (%)*	14 (% 5,7)
Tütün, n (%)**	67 (% 27,1)
Diabetes Mellitus, n (%)	38 (% 15,4)
Hipertansiyon, n (%)	125 (% 50,6)
Koroner arter hastalığı, n (%)	37 (% 15)
Hiperlipidemi, n (%)	44 (% 17,8)
Osteoporoz, n (%)	54 (% 21,9)
Ölüm, n (%)	18 (% 7,2)

* 239 hastanın alkol kullanımı öyküsü biliniyordu.

** 239 hastanın tütün kullanımı öyküsü biliniyordu.

Çalışmamızda 60 hastada (% 24,2) Raynaud fenomeni mevcuttu. Hastaların 25’inde de Raynaud fenomeni nedeniyle ilaç kullanım öyküsü vardı. Ek olarak 46 hasta (% 18,6) tromboembolik olay yaşamıştı. Tromboembolik olay olarak çalışmaya katılan 7 hastada (% 2,8) pulmoner emboli; 23 hastada (%9,3) serebrovasküler olay öyküsü vardı. Çalışmaya katılan hastaların antiagregan, antikoagülan ve antihiperlipidemik ilaç kullanımları aşağıda tabloda belirtilmiştir. (Antiagregan ve/veya antikoagülan kullanımları belirtilirken AVN gelişen gruptaki hastaların AVN gelişene kadar olan süreçteki kullanımları belirtilmiştir.)

Tablo 6. Hastaların klinik özelliklerinin ve ilaç kullanımlarının dağılımı

	n=247
Raynaud fenomeni olan hastalar, n (%)	60 (% 24,2)
Vaskülitik tutulumu olan hastalar, n (%)	35 (% 14,2)
Tromboembolik olay geçiren hastalar, n (%)	46 (% 18,6)
Serebrovasküler olay, n (%)	23 (% 9,3)
Pulmoner emboli, n (%)	7 (% 2,8)
Antiagregan ve/veya antikoagülan kullanımı olan hastalar, n (%)*	85 (% 34,4)
Antiagregan kullanımı olan hastalar, n (%)*	79 (% 32)
Antikoagülan kullanımı olan hastalar, n (%)*	16 (% 6,5)
Antihiperlipidemik ilaç kullanımı, n (%)	25 (% 10,1)

*Antiagregan ve/veya antikoagülan kullanımları belirtilirken AVN gelişen gruptaki hastaların AVN gelişene kadar olan süreçteki kullanımları belirtilmiştir.

Çalışmamızda hastaların % 83,4’ünde eklem tutulumu saptandı. Hastalarda seröz zar tutulumu olarak % 15’inde perikard tutulumu; % 14,2’sinde plevra tutulumu mevcuttu. Hastalarda organ/sistem tutulumu olarak en sık böbrek tutulumu (% 44,5) ikinci sıklıkta hematolojik tutulum saptandı. Çalışmaya katılan 99 hastada (% 40,1) hematolojik tutulum vardı. Hemotolojik tutulum; lökopeni, trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi olarak ayrı ayrı incelendiğinde en sık lökopeni (% 28,3) saptandı. Böbrek tutulumu olan toplamdaki 110 hastamızdan 66’sında (% 26,7) 500 mg üzerinde persistan proteinüri; 64’ünde de (% 25,9) nefrotik proteinüri mevcuttu. Çalışmaya katılan toplam 5 hasta rutin diyaliz hastasıydı. Hastaların lupusa bağlı diğer sistem tutulumlarının dağılımı aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 7. Hastalarda lupusa bağlı sistem tutulumlarının dağılımı

	n=247
Perikard tutulumu, n (%)	37 (% 15)
Plevra tutulumu, n (%)	35 (% 14,2)
Eklem tutulumu, n (%)	206 (% 83,4)
Hematolojik tutulum, n (%)	99 (% 40,1)
Otoimmün hemolitik anemi, n (%)	25 (% 10,1)
Lökopeni, n (%)*	70 (% 28,3)
Trombositopeni, n (%)**	44 (% 17,8)
Nöropsikiyatrik tutulum, n (%)	42 (% 17,0)
Akciğer tutulumu, n (%)	41 (% 16,6)
Böbrek tutulumu, n (%)	110 (% 44,5)
500 Mg'ın üzerinde proteinüri, n (%)	66 (% 26,7)
Nefrotik Proteinüri, n (%)	64 (% 25,9)

*Lökopeni: lökosit değeri <4000/μL (mikrolitre) **Trombositopeni: trombosit değeri <100.000/μL (mikrolitre)

Hastaların % 81,4'ünde steroid dışı immün süpresif ilaç kullanım öyküsü vardı. Hastalarda immün süpresiflerden en sık % 71,3 ile azatiyopürin kullanım öyküsü vardı daha sonra sıklık sırasıyla mikofenolat mofetil kullanımı (% 41,3) ile ciddi lupus tutulumuna bağlı iv siklofosfamid tedavisi (% 37,2) ve iv rituksimab alma (% 11,7) öyküsü vardı. Çalışmamızda hastalar steroid kullanım açısından da değerlendirildi. Hastaların steroid kullanım süresi ortalama 102,85±76,14 aydı. 14 hasta hiç steroid tedavisi almamıştı. Steroid tedavisi alan hastaların sıklığı % 94,7 olarak saptandı. Ayrıca 78 hasta (% 31,6) iv puls steroid tedavisi almıştı. Çalışmaya katılan hastaların günlük ortalama steroid dozu, kümülatif ortalama steroid dozu ve maksimum günlük ortalama steroid dozu aşağıdaki tabloda belirtildi.

Tablo 8. Hastaların aldıkları steroid tedavilerinin ve immünosüpresif ilaçlarının dağılımı

	n=247
Steroid tedavisi alan hastalar, n (%)	234 (% 94,7)
Steroid kullanım süresi, ortalama (ay)	13 (% 5,2)
Kümülatif ortalama steroid dozu (mg)	20875±15294,26
Günlük ortalama steroid dozu (mg/gün)	5,7±3,62
Maksimum günlük ortalama steroid dozu (mg/gün)	68,65±34,99
İv puls steroid tedavisi alanlar, n (%)	78 (% 31,6)
Steroid dışında immün süpresif kullanan hastalar, n (%)	201 (% 81,4)
Azatiyopürin kullanımı olan hastalar, n (%)	176 (% 71,3)
Mikofenolat mofetil kullanımı olan hastalar, n (%)	102 (% 41,3)
İv rituksimab kullanımı olan hastalar, n (%)	29 (% 11,7)
İv siklofosfamid kullanımı olan hastalar, n (%)	92 (% 37,2)

mg:miligram

Hastaların tamamında anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği. Çalışmada hastaların % 24,3'ünde anti-dsDNA antikorları pozitifliği. Hastalarda anti-Ro/SS-A antikorları pozitifliği; anti-La/SS-B'e göre daha fazla oranda saptandı, sıklıkları sırasıyla % 32,8 ile % 9,7'di. Hastalarda anti-Sm antikorları % 14,6 ve anti-Rnp antikorları % 19,8 oranında pozitif olarak saptandı. Hastalarda kompleman C4 düşüklüğü (% 38,3); kompleman C3 düşüklüğüne (% 33,2) göre daha sık saptandı. Hastaların kompleman C3 değerlerinin ortalaması 96,91±36,89 gram (g) /desilitre (dl) iken; kompleman C4 değerlerinin ortalaması 20,55±12,47 g/dl olarak saptandı.

Hastalarda antifosfolipid antikorları içinde en sık anti beta 2 glikoprotein Ig M (% 19,4) pozitifliği saptandı. En az oranda da lupus antikoagülanı (% 1,2) pozitifliği. Diğer antifosfolipid antikorların dağılımları aşağıdaki tabloda belirtildi. Çalışmaya alınan hastalardan % 14,2'sinde antifosfolipid antikorlarından herhangi biri pozitifliği ve bu hastaların APTT ortalaması 26,49±5,48 saniye; INR ortalaması 1,07±0,22 idi. Antifosfolipid antikorlarından herhangi biri pozitif saptanan bu hastaların % 44'ünde antifosfolipid antikor sendromu kliniği ve antifosfolipid antikor sendromu tanısı mevcuttu. Çalışmada tüm hastalar içinde antifosfolipid antikor sendromu tanısı alan 15 hasta vardı ve sıklık % 6 olarak saptandı.

Tablo 9. Hastalarda komplemanların ve otoantikörlerin dağılımı

	n=247
ANA, n (%)	247 (% 100)
Anti ds-DNA, n (%)	60 (% 24,3)
Anti-Sm, n (%)	36 (% 14,6)
Anti-Rnp, n (%)	49 (% 19,8)
Anti-Ro/SS-A, n (%)	81 (% 32,8)
Anti-La/SS-B, n (%)	24 (% 9,7)
Kompleman C3 düşüklüğü, n (%)	82 (% 33,2)
Kompleman C3 değerleri ortalaması (g/dl)	96,91±36,89
Kompleman C4 düşüklüğü, n (%)	95 (% 38,5)
Kompleman C4 değerleri ortalaması (g/dl)	20,55±12,47
Lupus Antikoagülanı, n (%)	3 (% 1,2)
Anti-beta-2 glikoprotein Ig M, n (%)	48 (% 19,4)
Anti-beta-2 glikoprotein Ig G, n (%)	12 (% 4,9)
Antikardiyolipin Ig M, n (%)	15 (% 6,1)
Antikardiyolipin Ig G, n (%)	26 (% 10,5)
Antifosfolipid Ig M, n (%)	9 (% 3,6)
Antifosfolipid Ig G, n (%)	19 (% 7,7)

ANA: Antinükleer antikor Anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA g/dl: gram/desilitre Anti-Sm: Anti Smith antikor Anti-Rnp: Anti ribonükleer protein antikor

247 hastasının ANA antikor verisi biliniyordu.

247 hastasının anti-dsDNA antikor verisi biliniyordu.

175 hastanın anti-Sm antikor sonucu biliniyordu.

161 hastanın anti-Rnp antikor sonucu biliniyordu.

206 hastanın anti-Ro/SS-A antikor sonucu biliniyordu.

207 hastanın Anti-La/SS-B antikor sonucu biliniyordu.

246 hastanın kompleman C3 verisi biliniyordu.

246 hastanın kompleman C4 verisi biliniyordu.

34 hastanın lupus antikoagülan sonucu biliniyordu.

199 hastanın anti beta 2 glikoprotein Ig M sonucu biliniyordu.

149 hastanın anti beta 2 glikoprotein Ig G sonucu biliniyordu.

207 hastanın antikardiyolipin Ig M sonucu biliniyordu.

209 hastanın antikardiyolipin Ig G sonucu biliniyordu.

181 hastanın antifosfolipid Ig M sonucu biliniyordu.

184 hastanın antifosfolipid Ig G sonucu biliniyordu.

Tablo 10. Hastalarda antifosfolipid antikor sendromu değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan tüm hastalar n=247	
Antifosfolipid antikorlarından biri pozitif olan hastalar, n (%)	35 (% 14,2)
AFAS tanısı alan hastalar, n (%)	15 (% 6)

Tablo 11. Hastalarda antifosfolipid antikor sendromu değerlendirilmesi ve APTT, INR değerleri

Antifosfolipid antikorlarından herhangi biri pozitif olan hastalar n=35	
AFAS klinik öyküsü olanlar, n (%)	15 (% 44,1)
INR (ortalaması)*	1,07±5,48**
APTT (ortalaması)* (saniye)	26,49±0,22**

AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı INR: International Normalized Ratio

* Antifosfolipid antikorlarından herhangi biri pozitif olan hastalarda APTT ve INR ortalaması

**Antifosfolipid antikorlarından herhangi biri pozitif olan 6 hastada APTT ve INR değeri bilinmiyordu.

Hematolojik tutulum olarak en sık lökopeni görülmekle beraber hastaların lökosit değerlerinin ortalaması 5708,99±2910,40/ μ L olarak saptandı. Hastaların trombosit değerlerinin ortalaması 227238,87±101190,65/ μ L olarak saptandı. Hastaların % 91,9'u kadındı ve çalışmaya alındıkları sıradaki yaş ortalaması 41,79±13,29 yıl; hemoglobin değeri ortalaması 12,19±1,66 gram/dl iken sedimentasyon ortalaması 27,32±16,92 mm (milimetre)/saat idi. CRP değerleri ortalaması ise 6,18±5,83 mg (miligram)/L (litre) olarak saptandı. Hastaların kreatinin ortalaması 0,76±0,66 mg/dl; glomerüler filtrasyon hızlarının ortalaması 108,31±25,45 ml (mililitre)/dk (dakika)/1,73 m² (metrekare) olarak saptandı ve hastalardan 5 kişi rutin diyaliz hastasıydı. Hastaların % 17,8'inde hiperlipidemi saptanmakla beraber hastaların lipid profilleri aşağıdaki tabloda belirtildi.

Tablo 12. Hastalarda laboratuvar bulgularının dağılımı

LÖKOSİT/ μ L	5708,99±2910,40/ μ L
HEMOGLOBİN (g/dl)	12,19±1,66
TROMBOSİT/ μ L	227238,87±101190,65/ μ L
SEDİMENTASYON (mm/saat)	27,32±16,92
CRP (mg/L)	6,18±5,83
KREATİN (mg/dl)	0,76±0,66
GFR (ml/dk/m ²)	108,31±25,45
LDL (mg/dl)	108,47±38,4
HDL (mg/dl)	52,28±15,32
TRİGLİSERİD (mg/dl)	136,88±61,92

μ L: mikrolitre mg/dl: miligram/desilitre mg/L: miligram/litre g/dl: gram/desilitre mm/saat: mililitre/saat ml/dk/m²: mililitre/dakika/metrekare LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein GFR: Glomerüler filtrasyon hızı CRP: C reaktif protein

2012 SLICC kriterlerini karşılayan toplamdaki 406 lupus hastamızdan 39 hastada avasküler nekroz gelişmişti. Avasküler nekroz gelişen grubun % 94,9'u kadındı; avasküler nekroz gelişmeyen grupta ise % 91,3'ü kadındı. 2 grup arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Avasküler nekroz gelişene kadar geçen süre ortalama $155,67 \pm 72,80$ ay olarak saptandı. İki grup arasında çalışmaya alındıkları andaki yaş ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Avasküler nekroz gelişenlerde ortalama tanı yaşı $30,41 \pm 12,86$ yıl iken; avasküler gelişmeyen grupta $30,58 \pm 12,09$ yıl olarak saptandı ve 2 grup arasında tanı yaşı açısından da anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ancak hastalık süresi avasküler nekroz gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($p < 0,00$) Ayrıca 2 grup eşlik eden komorbid hastalıklar açısından karşılaştırıldığında AVN gelişimi ile arasında anlamlı farklılık saptanmadı sadece osteoporoz AVN gelişen grupta istatistiksel olarak daha sık saptandı. Diğer bir demografik veri olarak alkol ve tütün kullanımı açısından da 2 grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. (Sırasıyla $p=0,477$ ve $p=0,716$)

Tablo 13. Gruplar arasında hastaların demografik verilerinin dağılımı ve karşılaştırılması

	Avasküler Nekroz Gelişen Grup (n=39)	Avasküler Nekroz Gelişmeyen Grup (n=208)	P Değeri
Cinsiyet, n (%)			0,749
Kadın, n (%)	37 (% 94,9)	190 (% 83,7)	
Erkek, n (%)	2 (% 5,1)	18 (% 8,7)	
Çalışmaya alındığı andaki yaş, ortalama (yıl)	$45,15 \pm 14,70$	$41,15 \pm 12,95$	0,057
Tanı yaşı, ortalama (yıl)	$30,41 \pm 12,86$	$30,58 \pm 12,09$	0,854
AVN tanı anındaki yaşı, ortalama (yıl) Minimum- maksimum (yıl)	$36,79 \pm 13,87$ 11-62		
AVN gelişene kadar olan süre, ortalama (ay) Minimum- maksimum (ay)	$115,67 \pm 72,80$ 1-480		
Hastalık süresi, ortalama (ay)	$173,08 \pm 88,58$	$122,43 \pm 72,06$	0,00
Diyabetes mellitus, n (%)	4 (% 10,3)	34 (% 16,3)	0,333
Hipertansiyon, n (%)	24 (% 61,5)	101 (% 48,6)	0,137
Koroner arter hastalığı, n (%)	7 (% 17,9)	30 (% 14,4)	0,571
Hiperlipidemi, n (%)	6 (% 15,4)	38 (% 18,3)	0,666
Osteoporoz, n (%)	18 (% 46,2)	36 (% 17,3)	<0,001
Alkol kullanımı, n (%)*	1 (% 2,6)	13 (% 6,5)	0,477
Tütün kullanımı, n (%)*	10 (% 25,6)	57 (% 28,5)	0,716

*AVN gelişmeyen grupta 8 kişinin alkol kullanımı verisi yoktu.

*AVN gelişmeyen grupta 8 kişinin tütün kullanımı verisi yoktu.

Çalışmada avasküler nekroz gelişen eklemler olarak en sık kalça eklemi daha sonra diz ve omuz eklemi (humerus başı) tutulmuştu. El bileği ve eldeki karpal kemiklerde hiç avasküler nekroz gelişmemişti. 2 Hastada dirsek ekleminde AVN gelişmişti; birinde distal humerus lateral kondilde diğerinde trochlea humeride tutulum mevcuttu. Ayak kemiklerinde ise kalkaneusta, naviküler kemikte ve küboid kemiklerde avasküler nekroz gelişmişti. Avasküler nekroz gelişen bir hastada ise lupusa bağlı mikroanjiopati nedeniyle gelişen arter tıkanıklığı yüzünden ikinci, üçüncü ve dördüncü falankslarda avasküler nekroz gelişmişti. Tek eklem tutulumu yalnızca 5 hasta (% 12,8) vardı ve daha az orandaydı. İki ve üzerindeki eklem tutulumu olan 34 hastada (% 87,2) vardı. Çalışmada kalça eklemi tutulanların hastaların % 83,3'ünde; diz eklemi tutulanların % 59'unda bilateral avasküler nekroz gelişmişti. Hastalarda avasküler nekroz gelişen eklemlerin dağılımları ve ek olarak eklemlerin bilateral tutulumları tabloda belirtilmiştir.

Tablo 14. Avasküler nekroz gelişen eklemlerin dağılımı

Avasküler nekroz gelişen hasta grubu (n=39)		
		Bilateral tutulum*
Kalça eklemi tutulumu olan hastalar	30 (% 76,9)	25 (% 83,3)
Diz eklemi tutulumu olan hastalar	22 (% 56,4)	13 (% 59)
Omuz eklemi tutulumu olan hastalar	3 (% 7,6)	3 (% 100)
El tutulumu (carpal kemikler)	0 (% 0)	0 (% 0)
Ayak tutulumu (tarsal kemikler)	2 (% 5,1)	1 (% 50)
Ayak tutulumu (falankslar)	1 (% 2,5)	0 (% 0)
Ayak bileği tutulumu	2 (% 5,1)	1 (% 50)
El bileği tutulumu	0 (% 0)	0 (% 0)
Dirsek eklemi tutulumu	2 (% 5,1)	0 (% 0)
Tek eklem tutulumu olanlar	5 (% 12,8)	
2 Tane eklem tutulumu olanlar	11 (% 28,2)	
3 Tane eklem tutulumu olanlar	5 (% 12,8)	
4 Tane tutulumu olanlar	8 (% 20,5)	
Multipl eklem tutulumu olanlar (5 ve fazlası)	3 (% 7,6)	

* Her eklem tutulumunda bilateral tutulum yüzdesi

Avasküler nekroz gelişen grupta Raynaud fenomeni görülme sıklığı AVN gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. (Sırasıyla % 38,5 ve % 21,6; p=0,025) Raynaud fenomeni saptanmış AVN gelişen grupta 2 hastada; AVN gelişmeyen grupta 7 hastada intravenöz (İV) ilioprost tedavisi alma öyküsü vardı. İntravenöz ilioprost tedavisi alan

toplamda 11 hastamızdan 2 tanesi Raynaud fenomeni dışındaki sebeplerden dolayı ilioprost tedavisi almıştı; biri AVN gelişmeyen gruptaydı alt ekstremitelerindeki vaskülitik tutulumla bağlı geçmeyen ayak ülserleri nedeniyle ilioprost almıştı; diğer hasta ise AVN gelişen gruptaydı ve kalçada avasküler nekroz gelişiminden sonra avasküler nekroz tedavisi olarak ilioprost almıştı. AVN gelişen grupta vaskülitik tutulum AVN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ($p=0,006$) Ancak tromboembolik olay sıklığı avasküler nekroz gelişen grupta daha sık saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. (Sırasıyla % 25,6 ve % 17,3; $p=0,22$) AVN gelişmeyen gruptaki 36 hastadan 16'sında serebrovasküler olay (SVO), 7 hastada pulmoner emboli (PE) gelişmişti; AVN gelişen grupta ise 7 hastada SVO öyküsü vardı ve pulmoner emboli öyküsü olan hiç hasta yoktu. AVN gelişen grup ile AVN gelişmeyen grup arasında serebrovasküler olay ve pulmoner emboli açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca AVN gelişen grupta 2 hastada alt ekstremitelerde derin ven trombozu (DVT), 1 hastada ise sağ subklavian vende rekanalize trombüs mevcuttu. AVN gelişmeyen grupta ise bir hastada dalakta gelişen emboli nedeniyle enfarkt başka bir hastada sağ atriumda trombüs diğer bir hastada da sağ subklavian vende nonkanalize trombüs vardı. AVN gelişmeyen grupta diğer tromboembolik olay geçiren hastalarda ise alt ekstremitelerde DVT öyküsü mevcuttu. AVN gelişen grupta AVN gelişene kadar olan süreçteki antiagregan ve/veya antikoagülan kullanımı ile AVN gelişmeyen grup karşılaştırıldığında AVN gelişmeyen grupta anlamlı olarak daha yüksekti. ($p=0,046$) Yine bu 2 grup antiagregan ve antikoagülan kullanımı açısından ayrı ayrı incelendiğinde AVN gelişmeyen grupta antiagregan kullanım sıklığı anlamlı olarak yüksekti ama antikoagülan kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı olarak farklılık yoktu. (Sırasıyla $p=0,015$ ve $p=1,000$) Ayrıca AVN gelişen grupta 16 hasta avasküler nekroz gelişiminden sonra antiagregan kullanmaya başlamıştı. Antikoagülan kullanımı AVN gelişen grupta 3 hastada mevcuttu ve ikisinde AVN gelişiminden önce antikoagülan kullanımı vardı. Bu 3 hastadan 2 tanesinde antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) kliniği ve tromboembolik olay öyküsü vardı. Diğer hastada ise antifosfolipid antikorları negatifti ve geçirilmiş akut romatizmal ateşe bağlı sekel nedeniyle mitral kapak replasmanı yapılmıştı. Bu hasta kapak replasmanı nedeniyle antikoagülan kullanmaya avasküler nekroz gelişimi öncesinde başlamıştı. Antihiperlipidemik ilaç kullanımı açısından ise 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 15. Gruplar arasında klinik özellikler ile ilaç kullanımları dağılımı ve karşılaştırılması

	Avasküler Nekroz Gelişen Grup (n=39)	Avasküler Nekroz Gelişmeyen Grup (n=208)	P Değeri
Raynaud fenomeni, n (%)	15 (% 38,5)	45 (% 21,6)	0,025
Vaskülitik tutulum, n (%)	11 (% 28,2)	24 (% 11,5)	0,006
Tromboembolik olay, n (%)	10 (% 25,6)	36 (% 17,3)	0,220
Serebrovasküler olay, n (%)	7 (% 17,9)	16 (% 7,7)	0,065
Pulmoner emboli, n (%)	0 (% 0,0)	7 (% 3,4)	0,601
Antiagregan veya antikoagülan kullanımı, n (%)*	8 (% 20,5)	77 (% 37,0)	0,046
Antiagregan kullanımı, n (%)*	6 (% 15,4)	73 (% 35,1)	0,015
Antikoagülan kullanımı, n (%)*	2 (% 5,1)	14 (% 6,7)	1,000
Antihiperlipidemik ilaç kullanımı, n (%)	2 (% 5,1)	23 (% 11,1)	0,387

*AVN gelişen grupta hastaların AVN gelişimine kadar olan süreçteki antiagregan ve/veya antikoagülan kullanımları belirtilmiştir.

İki grup arasında perikard ile plevral zar tutulumu ve eklem tutulumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (Sırasıyla $p=0,291$ ve $p=0,461$; $p=0,489$) Yine hastalarda akciğer tutulumu AVN gelişen grupta daha sık görülmesine rağmen 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,236$) AVN gelişen grupta 2 hastada erken evre interstisyel akciğer hastalığı gelişmişti; bu hastalar steroid dışında immünosüpresif ilaç olarak birinde azatiyopürin diğerinde mikofenolat mofetil kullanım öyküsü vardı. AVN gelişmeyen grupta ise bir hastada tekrarlayan lupusa bağlı eozinofilik pnömoni nedeniyle sık hastane yatışları mevcuttu; iki hastada akciğerlerde gelişen interstisyel fibrozis nedeniyle iv siklofosfamid tedavisi alma öyküsü mevcuttu. Diğer bir lupusa bağlı sistem tutulumu olarak nöropsikiyatrik tutulum ve hematolojik tutulum AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (Sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,023$) Hematolojik tutulum olarak otoimmün hemolitik anemi ve lökopeni AVN gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (Sırasıyla $p=0,037$ ve $p=0,021$) Ancak AVN gelişen grupta trombositopeni daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. ($p=0,349$) Yine organ/sistem tutulumu olarak böbrek tutulumu AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (Sırasıyla %73,7'e %38,9; $p<0,001$) Çalışmaya alınan toplamdaki 247 hastadan AVN gelişmeyen grupta 4 hasta; AVN gelişen grupta bir hasta rutin diyaliz programındaydı. Ayrıca AVN gelişen hastalarda nefrotik proteinüri sıklığı ve 500 mg'ın üzerinde persistan proteinüri görülmesi daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Sırasıyla $p=0,249$ ve $p=0,158$)

Tablo 16. Gruplar arasında lupusa bağlı sistem tutulumlarının dağılımı ve karşılaştırılması

	Avasküler Nekroz Gelişen Grup (n=39)	Avasküler Nekroz Gelişmeyen Grup (n=208)	P Değeri
Perikard tutulumu, n (%)	8 (% 20,5)	29 (% 13,9)	0,291
Plevra tutulumu, n (%)	7 (% 17,9)	28 (% 13,5)	0,461
Eklem tutulumu, n (%)	34 (% 87,2)	172 (% 82,7)	0,489
Nöropsikiyatrik tutulum, n (%)	14 (% 35,9)	28 (% 13,5)	0,001
Akciğer tutulumu, n (%)	9 (% 23,1)	32 (% 15,4)	0,236
Hematolojik tutulum, n (%)	22 (% 56,4)	77 (% 37,0)	0,023
Otoimmün hemolitik anemi, n (%)	8 (% 20,5)	17 (% 8,2)	0,037
Lökopeni, n (%)*	17 (% 43,6)	53 (% 25,5)	0,021
Trombositopeni, n (%)*	9 (% 23,1)	35 (% 16,8)	0,349
Böbrek tutulumu, n (%)	28 (% 73,7)	81 (% 38,9)	<0,001
Nefrotik proteinüri öyküsü, n (%)	13 (% 33,3)	51 (% 24,5)	0,249
Persistan proteinüri öyküsü, n (%)	14 (% 35,9)	52 (% 25,0)	0,158

*Lökopeni: lökosit değeri <4000/μL (mikrolitre) *Trombositopeni: trombosit değeri <100.000/μL (mikrolitre)

Hastalarda steroid dışında immün süpresif ilaç kullanım sıklığı AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti. (p=0,018) İmmün süpresif ilaçlar ayrı ayrı incelendiğinde rituksimab ve siklofosfamid kullanımı AVN gelişen grupta; AVN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca hastalarda mikofenolat mofetil ve azatiyopürin tedavisi alanların sıklığı AVN gelişen grupta daha fazla görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Sırasıyla p=0,083 ve p=0,104) Bu 2 grubun immün süpresif ilaç kullanımlarının dağılımı ve karşılaştırılması aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Tablo 17. Gruplar arasında immün süpresif ilaç kullanımlarının dağılımı ve karşılaştırılması

	Avasküler Nekroz Gelişen Grup (n=39)	Avasküler Nekroz Gelişmeyen Grup (n=208)	P Değeri
Steroid dışında immün süpresif ilaç kullanımı olanlar, n (%)	37 (% 94,9)	164 (%78,8)	0,018
Rituksimab kullanımı olanlar, n (%)	9 (% 23,1)	20 (% 9,6)	0,027
Siklofosamid kullanımı olanlar, n (%)	21 (% 53,8)	71 (% 34,1)	0,019
Mikofenolat mofetil kullanımı olanlar, n (%)	21 (% 53,8)	81 (% 38,9)	0,083
Azatiyopürin kullanımı olanlar, n (%)	32 (% 82,1)	144 (% 69,2)	0,104

AVN gelişen grupta ve AVN gelişmeyen grupta hastalar steroid kullanımlarına göre incelendiğinde AVN gelişen grupta 1 hasta; AVN gelişmeyen grupta 13 hasta hiç steroid tedavisi almamıştı. Hastalarda steroid kullanım süresi ve kümülatif ortalama steroid dozu, ortalama günlük steroid dozu, maksimum günlük steroid dozu AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak iv puls steroid kullanımı açısından 2 grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 18. Gruplar arasında hastaların aldıkları steroid tedavilerinin dağılımı ve karşılaştırılması

	Avasküler Nekroz Gelişen Grup (n=39)	Avasküler Nekroz Gelişmeyen Grup (n=208)	P Değeri
Streoid kullanım süresi, ortalama (ay)	145,38±78,36	94,87±73,20	0,000
Kümülatif steroid dozu, ortalama (mg)	34374,46±15358,13	18344,8±13925,44	0,000
Günlük ortalama steroid dozu (mg/gün)	7,24 ±2,87	5,46±3,69	0,000
Maksimum günlük ortalama steroid dozu (mg/gün)	86,77±23,93	65,25±35,73	0,000
İV puls steroid kullanımı olan hastalar, n (%)	13 (% 33,3)	65 (% 31,3)	0,797

mg/gün: miligram/gün

Çalışmada steroid tedavisini incelerken ek olarak AVN gelişen grupta AVN gelişene kadar olan süreçteki ortalama günlük steroid dozu ile kümülatif steroid dozu ayrıca çalışıldı ve bu dozlar AVN gelişmeyen grup ile karşılaştırıldı. AVN gelişen grupta AVN gelişene kadar olan günlük ortalama steroid dozu; AVN gelişmeyen grubun günlük ortalama steroid dozuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak AVN gelişen grupta AVN gelişene kadar

olan kümülatif steroid dozu; AVN gelişmeyen grubun total kümülatif steroid dozuna göre daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (p=0,244) AVN gelişen grupta hastaların AVN gelişene kadar olan hastalık süresi ile AVN gelişmeyen hastaların hastalık süresi karşılaştırıldığında AVN gelişmeyen grupta hastalık süresi anlamlı olarak daha fazlaydı.

Tablo 19. AVN gelişen grupta AVN gelişene kadar olan steroid tedavilerinin dağılımı ve AVN gelişmeyen grup ile karşılaştırılması

	Avasküler Nekroz Gelişen Grup* (n=39)	Avasküler Nekroz Gelişmeyen Grup (n=208)	P Değeri
Günlük ortalama steroid dozu (mg/gün)	11,57±6,92*	5,46±3,69	0,000
Kümülatif steroid dozu (mg)	20798,46±13747,80*	18344,80±13925,44	0,244
Hastalık süresi (ay)	79,62±66,64*	122,43±72,06	0,000

mg: miligram

* AVN gelişene kadar olan süreçteki steroid tedavileri ve hastalık süresi belirtilmiştir.

Her 2 gruptaki hastaların otoantikor profilleri incelendiğinde hastaların tamamında ANA pozitifliği vardı. Diğer otoantikorlardan anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Rnp, anti-Ro/SS-A ve anti-La/SS-B açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmada kompleman düşüklüğü açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kompleman C3 düşüklüğü AVN gelişen grupta; kompleman C4 düşüklüğü AVN gelişmeyen grupta daha sık saptandı ancak iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı. Kompleman C3 ve C4 değerlerinin ortalaması ise AVN gelişen grupta daha düşük saptandı ama iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Antifosfolipid antikorlar açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı sadece lupus antikoagülanı AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Çalışmaya alınan toplamdaki 247 hastadan AVN gelişen grupta 5 hastada; AVN gelişmeyen grupta 29 hastada lupus antikoagülanı verisine ulaşıldı. AVN gelişen grupta sadece 3 hastada lupus antikoagülanı pozitif. AVN gelişmeyen gruptaki hastaların tamamında lupus antikoagülanı negatifti. Ayrıca AVN gelişen grupta lupus antikoagülanı pozitif olan bu 3 hastadan 1 tanesinde antifosfolipid antikor sendromu tanısı almıştı. Diğer 2 hasta ise antifosfolipid antikorlarından sadece lupus antikoagülanı pozitif ve antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) klinik öyküsü de yoktu.

Tablo 20. Gruplar arasında komplemanların ve otoantikorların dağılımı

	Avasküler Nekroz Gelişen Grup (n=39)	Avasküler Nekroz Gelişmeyen Grup (n=208)	P Değeri
ANA, n (%)	39 (% 100)	208 (% 100)	
Anti-dsDNA, n (%)	8 (% 20,5)	52 (% 25,0)	0,549
Anti-Sm, n (%)	5 (% 16,1)	31 (% 21,5)	0,500
Anti-Rnp, n (%)	9 (% 28,1)	40 (% 31,0)	0,751
Anti-Ro/SS-A, n (%)	11 (% 31,4)	70 (% 40,9)	0,294
Anti-La/SS-B, n (%)	4 (% 11,1)	20 (% 11,7)	1,000
Kompleman düşüklüğü olanlar, n (%)	18 (% 46,2)	93 (% 44,9)	0,888
Kompleman C3 düşük olanlar, n (%)	18 (% 46,2)	64 (% 30,9)	0,064
Kompleman C3 değerleri ortalaması (g/dl)	87,82±43,86	98,63±35,28	0,153
Kompleman C4 düşük olanlar, n (%)	14 (% 35,9)	81 (% 39,1)	0,704
Kompleman C4 değerleri ortalaması (g/dl)	17,70±12,66	21,09±12,39	0,066
Lupus Antikoagülanı, n (%)	3 (% 60,0)	0 (% 0,0)	0,002
Anti beta 2 glikoprotein Ig M, n (%)	8 (% 100)	40 (% 100)	
Anti beta 2 glikoprotein Ig G, n (%)	3 (% 13,0)	9 (% 7,1)	0,398
Antikardiyolipin Ig M, n (%)	1 (% 2,6)	14 (% 8,3)	0,314
Antikardiyolipin Ig G, n (%)	3 (% 7,9)	23 (% 13,5)	0,428
Antifosfolipid Ig M, n (%)	1 (% 3,4)	8 (% 5,3)	1,000
Antifosfolipid Ig G, n (%)	2 (% 6,9)	17 (% 11,0)	0,742

ANA: Antinükleer antikor Anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA g/dl: gram/desilitre Anti-Sm: Anti Smith antikor Anti-RNP: Anti ribonükleer protein antikor

AVN gelişen grupta 39 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 208 kişinin ANA antikor verisi biliniyordu.

AVN gelişen grupta 39 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 208 kişinin anti-dsDNA antikorunun verisi biliniyordu.

AVN gelişen grupta 31 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 144 kişinin anti-Sm antikorunun sonucu biliniyordu.

AVN gelişen grupta 32 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 129 kişinin anti-Rnp antikorunun sonucu biliniyordu.

AVN gelişen grupta 35 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 171 kişinin anti-Ro/SS-A antikorunun sonucu biliniyordu.

AVN gelişen grupta 36 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 171 kişinin anti-La/SS-B antikorunun sonucu biliniyordu.

AVN gelişen grupta 39 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 207 kişinin kompleman C3 ve C4 verisi biliniyordu.

AVN gelişen grupta 5 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 29 kişinin lupus antikoagülanı sonucu biliniyordu.

AVN gelişen grupta 8 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 40 kişinin anti beta 2 glikoprotein Ig M sonucu biliniyordu.

AVN gelişen grupta 23 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 126 kişinin beta 2 glikoprotein Ig G sonucu biliniyordu.

AVN gelişen grupta 38 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 169 kişinin antikardiyolipin Ig M sonucu biliniyordu.

AVN gelişen grupta 38 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 171 kişinin antikardiyolipin Ig G sonucu biliniyordu.

AVN gelişen grupta 29 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 152 kişinin antifosfolipid Ig M sonucu biliniyordu.

AVN gelişen grupta 29 kişinin; AVN gelişmeyen grupta 155 kişinin antifosfolipid Ig G sonucu biliniyordu.

Çalışmada antifosfolipid antikor sendromu açısından 2 grup incelendiğinde AVN gelişen grupta daha sık görülmesine rağmen anlamlı bir farklılık bulunamadı. Ayrıca çalışmaya alınan hastalarda antifosfolipid antikorlarından herhangi biri pozitif olan hastaların oranı yine AVN gelişen grupta daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,461$) Antifosfolipid antikorlarından herhangi biri pozitif olan bu hastalarda antifosfolipid antikor sendromu kliniği görülme oranı açısından ve yine bu hastalarda INR ve APTT değerleri açısından da anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 21. Gruplar arasında antifosfolipid antikor sendromunun değerlendirilmesi

	Avasküler Nekroz Gelişen Grup (n=39)	Avasküler Nekroz Gelişmeyen Grup (n=208)	P Değeri
Antifosfolipid antikorlarından biri pozitif olanlar, n (%)	7 (% 17,9)	28 (% 13,5)	0,461
AFAS tanısı alan hastalar, n (%)	3 (% 7,7)	12 (% 5,8)	0,713

Tablo 22. Gruplar arasında antifosfolipid antikor sendromu değerlendirilmesi ve APTT, INR değerleri

Antifosfolipid antikorlarından herhangi biri pozitif olan hastalar			
	Avasküler Nekroz Gelişen Grup (n=7)	Avasküler Nekroz Gelişmeyen Grup (n=28)	P Değeri
AFAS klinik öyküsü olanlar, n (%)	3 (% 42,9)	12 (% 44,4)	1,000
INR (ortalaması) *	1,03±1,10	1,08±0,25**	0,779
APTT (ortalaması) * (saniye)	27,85±7,10	26,06±4,99**	0,628

AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu APTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı INR: International Normalized Ratio

* Antifosfolipid antikorlarından herhangi biri pozitif olan hastalarda APTT ve INR ortalaması

** Antifosfolipid antikorlarından herhangi biri pozitif olan hastalardan AVN gelişmeyen grupta 6 kişinin APTT ve INR değeri bilinmiyordu.

AVN gelişen ve AVN gelişmeyen gruptaki hastaların laboratuvar testlerinin karşılaştırılmasında 2 grup arasında lökosit ve trombosit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken gruplar arasında hemoglobin değeri AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha düşük saptandı. AVN gelişen hastalarda sedimentasyon ve CRP anlamlı olarak daha

yüksek saptandı. Hastalarda lipid profili olarak HDL, LDL, trigliserid çalışıldı. AVN gelişen grupta trigliserid ve LDL ortalaması daha yüksek saptanırken; HDL ortalaması AVN gelişmeyen grupta daha yüksek saptandı ama gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastalarda böbrek fonksiyon testleri olarak hastalarda glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve kreatininleri incelendi ve 2 grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 23. Gruplar arasında laboratuvar bulgularının dağılımı ve karşılaştırılması

	Avasküler Nekroz Gelişen Grup	Avasküler Nekroz Gelişmeyen Grup	P Değeri
LÖKOSİT/ μ L	4638,97 $\pm$ 2607,28/ μ L	5909,62 $\pm$ 2926,12/ μ L	0,007
HEMOGLOBİN (g/dl)	11,42 $\pm$ 1,83	12,33 $\pm$ 1,58	0,002
TROMBOSİT/ μ L	212512,82 $\pm$ 110.699,42/ μ L	230000,00 $\pm$ 99.351,03/ μ L	0,467
SEDİMENTASYON (mm/saat)	49,44 $\pm$ 19,64	23,17 $\pm$ 12,66	<0,001
CRP (mg/L)	9,20 $\pm$ 6,53	5,62 $\pm$ 5,52	<0,001
KREATİN (mg/dl)	0,75 $\pm$ 0,56	0,76 $\pm$ 0,68	0,813
GFR (ml/dk/m ²)	121,80 $\pm$ 12,15	107,96 $\pm$ 25,63	0,226
LDL (mg/dl)	113,14 $\pm$ 36,66	107,59 $\pm$ 38,79	0,207
HDL (mg/dl)	51,13 $\pm$ 21,11	52,50 $\pm$ 14,03	0,356
TRİGLİSERİD (mg/dl)	143,25 $\pm$ 62,96	135,68 $\pm$ 61,80	0,511

μ L: mikrolitre mg/dl: miligram/desilitre mg/L: miligram/litre g/dl: gram/desilitre mm/saat: mililitre/saat ml/dk/m²: mililitre/dakika/metrekare LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein GFR: Glomerüler filtrasyon hızı CRP: C reaktif protein

5. TARTIŞMA

Sistemik lupus eritematozus, geniş bir klinik belirti yelpazesine sahip ve değişken seyirli bir multisistemik tutulumu olan bir hastalıktır. Kas iskelet anormallikleri arasında gezici artrit, efüzyon ile küçük ve büyük eklemlerde sertlik yer alır ancak eklem erozyonları nadirdir. İskelet anormallikleri olarak vaskülit ve uzun süreli kortikoterapiye bağlı olarak osteopeni ve osteonekroz gelişir.⁵³ Septik bir nedenle gelişmemiş ise aseptik nekroz, damarlarla ilgili sorunlar nedeniyle avasküler nekroz, yeterli kanlanma sağlanamadığı için iskemik nekroz veya kalça eklemine koroner hastalığı, hastalığın ilerlemesiyle ortaya çıkan kemik ölümü nedeniyle osteonekroz gibi farklı şekillerde adlandırılan hastalık çalışmamızda en sık kullanılan adıyla avasküler nekroz olarak anılacaktır.⁵⁴ SLE'de AVN'nin etyopatogenezi henüz açık değildir ancak yüksek doz veya uzun süreli steroid tedavisi, immünoşüpresif tedavi, lupus nefriti, nöropsikiyatrik lupus gibi birçok faktörün avasküler nekroz gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir.⁵⁵

Çalışmamızda Ocak 2012 ile Ekim 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran 2012 SLICC kriterlerini karşılayan toplamda 406 hastadan 39 hastada avasküler nekroz gelişmişti. Çalışmamızda AVN gelişme sıklığı % 9,6 olarak saptandı. Nevskaya ve arkadaşları tarafından yapılan 62 makalenin meta-analizinde semptomatik AVN prevalansı SLE'de % 9 (% 0,8-% 33 aralığında) ve asemptomatik AVN'de % 29 olarak saptanmıştır.⁵⁶ Yine 50 çalışmayla yapılan bir başka meta-analizde lupus hastalarının prevalansı % 10 ile % 15 arasındaydı. Asemptomatik hastalar dahil edildiğinde % 44' e kadar yükseliyordu.⁴⁹ Çin'de çok merkezli yapılan prospektif çalışmada ise takip edilen 1158 hastadan 88 hastada AVN gelişmişti; AVN prevalansı % 7,6 olarak saptanmıştı.⁵⁷ Çalışmamıza katılan lupus hastaları polikliniğimizde şikayetleri olduğu takdirde semptomatik eklemlerine yönelik görüntüleme yapılmıştı. Bu nedenle çalışmamızda saptanan AVN prevalansı literatür ile benzerdir.

Çalışmamızda AVN gelişen grup ile AVN gelişmeyen grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (p=0,749) Çalışmamızda 39 hastadan oluşan AVN gelişen grupta 37 hasta (% 94,9); 208 hastadan oluşan AVN gelişmeyen hasta grubumuzda ise 190 hasta (% 91,3) kadındı. Çalışmamız cinsiyet verileri açısından literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Kwon ve arkadaşları tarafından yapılan 113 AVN gelişen ve 764 AVN gelişmeyen hastanın karşılaştırıldığı çalışmada, Doğan ve arkadaşları tarafından yapılan 11'inde AVN saptanan 127 lupus hastasının dahil edildiği

çalışmada da cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (AVN gelişen grupta % 82 kadın ve AVN gelişmeyen grupta % 87 kadın; $p=0,6$) Literatürde yine diğer 3 çalışmada da anlamlı farklılık saptanmamıştı.⁵⁷⁻⁵⁹

Çalışmamızda SLE tanı yaşı açısından AVN gelişen grup ile AVN gelişmeyen grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda AVN gelişen hastaların tanı yaşı ortalaması $30,41 \pm 12,86$ yıl iken; AVN gelişmeyen grupta $30,58 \pm 12,09$ yıl olarak saptandı. Literatüre bakıldığında bu konuyla ilgili çelişkili veriler yer almakla beraber Kunyakham ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları 65’inde AVN gelişen 736 hasta serisinden oluşan çalışmada SLE tanı yaşı ile AVN arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştı. AVN gelişen grupta SLE tanı yaşı ortalaması 27 (12-54); AVN gelişmeyen grupta ise 27 (14-67) yıl olarak saptanmıştı. ($p=0,9$)⁵⁵ Literatürde Doğan ve arkadaşları ile Mok ve arkadaşlarının çalışmasında da SLE tanı yaşı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemişti. (Sırasıyla $p=0,4$ ve $p=0,39$)^{59,60} Ancak literatürde Sayarlioğlu ve arkadaşları tarafından retrospektif olarak yapılan 49 AVN gelişen hastanın tespit edildiği çalışmada ise SLE tanı yaşı AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştı.⁶¹

Çalışmamızda AVN gelişen grupta hastalık süresi AVN gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak yüksek tespit edildi. ($p=0,00$) Çalışmamızda AVN gelişen grupta hastalık süresi ortalama $173,08 \pm 88,58$ ay iken; AVN gelişmeyen grupta $122,43 \pm 72,06$ ay olarak saptandı. Literatürde bu konuyla ilgili çelişkili bulgular mevcuttu. Kwon ve arkadaşları tarafından yapılan 1219 hastanın taranarak 113 hastada avasküler nekroz tespit edilen retrospektif çalışmada hastalık süresi AVN gelişen grupta anlamlı olarak yüksekti. (AVN gelişen grupta hastalık süresi ortalama $12,33 \pm 5,71$ yıl; AVN gelişmeyen grupta $10,82 \pm 5,75$ yıl)⁶² Long ve arkadaşları tarafından yapılan 1158 hasta serisinden oluşan çalışmada da hastalık süresi AVN gelişen hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.⁵⁷ Literatürde diğer bazı çalışmalarda da hastalık süresi ile AVN gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.^{55,61} Ancak Mok ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada her 2 gruptaki hastaların hastalık süresi arasında anlamlı olarak farklılık saptanmamıştı. (AVN gelişen grupta ortalama hastalık süresi $72,2 \pm 11,3$ ay; AVN gelişmeyen grupta $74,8 \pm 5,2$ ay) Literatürde diğer bazı çalışmalar da Mok ve arkadaşları gibi hastalık süresiyle AVN gelişimi arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır.^{41,63,64}

Çalışmamızda AVN gelişen grupta hastalık süresi ortalaması $173,08 \pm 88,58$ ay olarak saptanırken avasküler nekroz gelişene kadar geçen ortalama süre $115,67 \pm 72,80$ (1-480) ay olarak tespit edildi. Çalışmamızda AVN tanı yaşı ortalama $36,79 \pm 13,87$ (11-62) yıl olarak tespit edildi. Çalışmamızla benzer şekilde Gladman ve arkadaşlarının 95’inde AVN gelişen

744 hastanın tarandığı çalışmada avasküler nekroz tanı yaşı 36,7 (17,2–66,4) yıl; avasküler nekroz gelişene kadar hastalık süresi 8,29 (0–33,5) yıl olarak saptanmıştı.⁶⁵ Zhao ve arkadaşlarının çalışmasında 20 AVN gelişen hasta ile yaptıkları çalışmada AVN gelişene kadar geçen süre ortalama 72,5 (8–123) aydı. AVN tanı yaşı 34,4 (12–67) yıl olarak saptanmıştı.⁶⁶ Morghazy ve arkadaşları tarafından yürütülen 55 hastada avasküler nekroz tespit edilen 770 lupus hastasının retrospektif olarak incelendiği tek merkezli çalışmada tek değişkenli analize göre, beş yıldan uzun hastalık süresi avasküler nekroz gelişiminin istatistiksel olarak anlamlı belirleyicilerindendi. Bu çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon analizi, beş yıldan uzun hastalık süresinin bağımsız olarak avasküler nekroz ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştı.⁶⁷ Lupus eritematozuslu hastalarda hastalık süresi arttıkça kronik otoimmün inflamatuvar bir hastalık olan lupusa bağlı komplikasyonların görülmesi ve alınan steroid tedavilerinin yan etkileri artacağından dolayı hastalık süresinin avasküler nekroz gelişme riskini arttırdığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda alkol ve tütün kullanımı açısından anlamlı ilişki saptanmadı. (Sırasıyla $p=0,47$ ve $p=0,71$) Çalışmamız retrospektif olması nedeniyle kümülatif tütün ve alkol kullanım bilgisine ulaşamadı. Literatürde de tütün ve alkol kullanımı ile AVN gelişimi arasında benzer sonuçlar mevcuttu. Tse ve arkadaşlarının 55 AVN gelişen ile 220 AVN gelişmeyen hasta gruplarıyla yaptığı çalışmada tütün ve alkol kullanımı ile AVN gelişimi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştı. (Sırasıyla $p=0,07$ ve $p=1,00$)⁶⁴ Çin’de Lee ve arkadaşları tarafından 1051 hasta serisiyle yapılan çalışmada da tütün ve alkol kullanımı açısından anlamlı fark tespit edilmemişti.⁶³ Literatürde 127 hasta serisiyle yapılan yine diğer bir çalışmada ve Hamijoyo ile arkadaşlarının çalışmasında da tütün ve alkol kullanımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştı.^{60,68}

Çalışmamızda iki grup arasında hastalarda komorbid hastalıklar olarak DM, hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı, hiperlipidemi çalışıldı ve AVN gelişimiyle anlamlı bir ilişkileri saptanmadı. Ancak osteoporoz AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ($p<0,001$) Bu durum AVN gelişen grupta hastalık süresinin ve steroid kullanım süresinin AVN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksek olmasına da bağlı olabilir. Literatürde çelişkili veriler olmakla beraber Prasad ve arkadaşlarının 570 hasta taranarak 65’inde AVN saptadığı çalışmada HT, *miyokardial enfarktüs* ve anjina öyküsü, koroner arter hastalığı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. (Sırasıyla $p=0,53$; $p=0,65$ ve $p=0,32$) Çin’de 88 AVN gelişen ile 1070 AVN gelişmeyen geniş hasta serisiyle yapılan çalışmada da DM, HT, hiperlipidemi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmemişti.⁵⁷ Mok ve arkadaşları ile Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının

çalışmasında da DM ve HT açısından anlamlı farklılık saptanmamıştı.^{59,61} Joo ve arkadaşlarının yaptığı 319 AVN gelişen hastanın saptandığı çalışmada ise DM ile avasküler nekroz gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmazken HT ve osteoporoz AVN gelişen grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştı.⁶⁹

Vaskülopati ve vaskülitin AVN patogenezindeki rolü hakkında tartışılmalı kanıtlar olmasına rağmen bir dizi çalışma avasküler nekroz gelişimiyle Raynaud fenomeni arasındaki ilişkiyi ortaya çıkardı. Ayrıca çalışmalarda vaskülitin AVN gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu da gösterilmiştir.⁷⁰ Avasküler nekroz gelişimi; arterlerin inflamasyonu, daralması ve arterlerin dışındaki basıncın artmasından kaynaklanabilir.⁶¹ Çalışmamızda ise vaskülitik tutulum ve Raynaud fenomeni AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (Sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,025$) Ancak Raynaud fenomeni nedeniyle medikal tedavi alım sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Literatürde çelişkili sonuçlar olmakla beraber Türkiye’de yapılmış olan Sayarlioglu ve arkadaşlarının çalışmasında Raynaud fenomeni ve vaskülitik tutulum AVN gelişen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştı. (Sırasıyla $p=0,04$ ve $p=0,027$)⁶¹ Zizic ve arkadaşları tarafından prospektif yapılmış 28’inde AVN saptanan 54 hasta serisinde vaskülitik tutulum ve Raynaud fenomeni AVN gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştu.⁷¹ Ancak literatürde Çin’de yapılan 143 kontrol grubu hastasıyla 38 AVN gelişen hasta grubunun karşılaştırıldığı çalışmada ise vaskülitik tutulum ve Raynaud fenomeni ile AVN gelişimi arasında anlamlı bir ilişkili bulunmamıştır. (Sırasıyla $p=0,18$ ve $p=0,92$)⁵⁹ Finalde 16 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde ise vaskülitin AVN gelişimi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ancak Raynaud fenomeni ile AVN gelişimi arasında anlamlı farklılık olmadığını saptamıştır.⁷²

Çalışmamızda eklem tutulumu ile seröz zar tutulumu olarak plevral ve perikardiyal zar tutulumu AVN gelişen hasta grubunda daha fazla saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. (Sırasıyla $p=0,489$; $p=0,461$ ve $p=0,291$) Yine seröz zar tutulumu ve eklem tutulumu konusunda da literatürde farklı veriler olmakla beraber Çin’de retrospektif yapılmış 55 AVN gelişen hasta ile 220 AVN gelişmeyen lupus hastasının karşılaştırıldığı çalışmada serozitik tutulum ve eklem tutulumu ile AVN gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.⁶⁴ (Sırasıyla $p=0,5$ ve $p=0,32$) Zhu ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analizde de eklem tutulumu ile AVN gelişimi arasında anlamlı bir ilişki görülmüş ancak plevrit, perikardit ve serozitik tutulum anlamlı olarak saptanmamıştır.⁷² Mok ve arkadaşlarının 38 AVN gelişen ve 143 AVN gelişmeyen hasta gruplarıyla yaptığı çalışmada da serozitik tutulum anlamlı saptanmamış ve eklem tutulumu ise çalışılmamıştır.⁵⁹ Ancak Kallas ve

arkadaşları tarafından 122 AVN gelişen hasta grubuyla yapılan çalışmada ise plevrit, perikardit ve eklem tutulumunun AVN gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır.⁷³

Çalışmamızda hem AVN gelişen grupta hem de AVN gelişmeyen grupta organ/sistem tutulumu olarak en sık böbrek tutulumu ikinci sıklıkta hematolojik tutulum saptandı. Çalışmamızda nöropsikiyatrik ve renal tutulum ile hematolojik tutulum AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (Sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$; $p=0,023$) Böbrek tutulumunun daha fazla saptanmasının nedeni böbrek tutulumunun neden olabileceği arteriyel tromboza yol açabilecek olan erken ateroskleroz ve dislipideminin daha sık görülmesi de olabilir.⁷² Öte yandan, organ tutulumuyla giden şiddetli SLE'de vasküler sistemin güçlü bir şekilde etkilenebileceği ve daha sonra yüksek doz kortikosteroidlere karşı daha duyarlı hale gelerek AVN gelişimine yol açabileceği düşünülebilir.⁷² Ayrıca nefrotik sendrom, yine pıhtılaşma yollarında yer alan proteinler de dahil olmak üzere çoğu plazma proteininin konsantrasyonundaki değişikliklere neden olarak arteriyel tromboz oluşumuna yol açabilir ve kemikte iskemiye ve AVN gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. Ek olarak bizim çalışmamızda nefrotik proteinüri ve persistan proteinüri AVN gelişen grupta daha sık saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. (Sırasıyla $p=0,249$ ve $p=0,158$) Literatüre bakıldığında çelişkili veriler olmakla beraber Long ve arkadaşlarının yaptığı 88'inde AVN saptanan 1158 geniş hasta serisinden oluşan çalışmada böbrek tutulumu ve nöropsikiyatrik tutulum AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştı. (Sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,004$)⁵⁷ Mok ve arkadaşlarının çalışmasında nöropsikiyatrik tutulum ve renal tutulum (lupus nefriti veya 500 mg/gün üzerinde proteinüri) AVN gelişen grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. (Sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,03$) Gladman ve arkadaşlarının 162 AVN gelişen hasta grubuyla yaptıkları çalışmada da nöropsikiyatrik ve renal tutulumun AVN gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır.⁷⁴ Ancak literatürde böbrek tutulumu ile nöropsikiyatrik tutulum açısından gruplar arasında anlamlı ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur.^{55,61,75} Örneğin Zhao ve arkadaşlarının yaptığı 20 AVN gelişen ve yaş ile cinsiyet benzer tutularak random seçilen 80 kontrol lupus hastasının karşılaştırıldığı çalışmada nöropsikiyatrik ve renal tutulum anlamlı saptanmamıştı.⁶⁶ Doğan ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılmış olan 11'inde AVN saptanan 127 hasta serisinden oluşan çalışmada böbrek tutulumu, proteinüri ve nörolojik tutulum açısından 2 grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştı. Ancak çalışmada 500 mg/gün üzerinde persistan proteinürisi olan hastaların sıklığı AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştı. ($p=0,013$)⁶⁰

Çalışmamızda AVN gelişen grupta hematolojik tutulum ve otoimmün hemolitik anemi, lökopeni görülme oranı AVN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Ancak trombositopeni açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda laboratuvar verileri olarak lökosit değeri ve hemoglobin değeri AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha düşük saptanırken trombosit değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştı. Çalışmamızda avasküler nekroz gelişen grupta hemoglobin değerlerinin ortalamasının anlamlı olarak daha düşük ve otoimmün hemolitik aneminin daha fazla görülmesinin nedeni; kırmızı kan hücrelerinin (eritrositlerin) hedef dokuya oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına bağlı olarak iskemiye duyarlı olan kalça eklemine doku hipoksisinden etkilenecek şekilde avasküler nekroz gelişmesine bağlı olabilir. Literatürde çalışmamızla uyumlu olarak Kore’de yapılmış 736 hasta serisinden oluşan çalışmada ve Nevskaya ile arkadaşlarının yaptığı 62 çalışmanın meta-analizinde hematolojik tutulum AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştu. Literatürde yine Lee ve arkadaşları tarafından 1051 lupus hastasının tarandığı 64 AVN gelişen ve yaş-cinsiyet benzer tutularak seçilen 64 AVN gelişmeyen kontrol lupus hastasının karşılaştırıldığı çalışmada lökopeni ve trombositopeni AVN gelişen grupta anlamlı olarak yüksek saptanırken otoimmün hemolitik anemi açısından 2 grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştı. (Sırasıyla $p=0,02$; $p=0,02$ ve $p=0,84$) Ancak literatürde Doğan ve arkadaşları tarafından 11’inde AVN saptanan 127 hasta serisinden oluşan çalışmada hematolojik tutulum 2 grup arasında benzer oranlardaydı ve 2 grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştı.⁶⁰ Diğer bir örnek olarak Xiong ile arkadaşlarının 26 AVN gelişen ve 50 AVN gelişmeyen hasta gruplarıyla yaptıkları çalışmada da hematolojik tutulum anlamlı saptanmamıştı.⁷⁶

SLE ilişkili bir diğer organ tutulumu olarak akciğer tutumu konusunda literatürde Kunyakhm ve arkadaşlarının çalışmasında AVN gelişen 65 hasta grubunda akciğer tutulumu saptanmazken 671 AVN gelişmeyen kontrol hasta grubunda ise % 10 hastada saptanmıştı. Yine de 2 grup arasında akciğer tutulumu açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştı. ($p=0,158$)⁵⁵ Yine Tse ve arkadaşlarının çalışmasında da akciğer tutulumu ile AVN gelişimi arasında ilişki saptanmamıştı. ($p=1,00$)⁶⁴ Bizim çalışmamızda ise akciğer tutulumu AVN gelişen grupta 9 hastada (% 23,1); AVN gelişmeyen grupta 32 hastada (% 15,4) saptandı. Bu iki grup arasında akciğer tutulumu açısından literatürle uyumlu olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p=0,236$) Çalışmamızda AVN gelişen grupta 2 hastada erken evre interstisyel akciğer hastalığı gelişmişti; hastalar steroid dışında immün süpresif ilaç olarak birinde azatiyopürin diğerinde mikofenolat mofetil kullanım öyküsü vardı. AVN gelişmeyen grupta ise 1 hastada sık tekrarlayan lupusa bağlı eozinofilik pnömoni nedeniyle sık hastane yatışları mevcuttu; 2 hastada ise akciğerlerde gelişen interstisyel fibrozis nedeniyle iv siklofosfamid tedavisi tedavisi alma öyküsü mevcuttu.

Avasküler nekroz gelişen hastalarımız steroid kullanımı açısından değerlendirildiğinde 39 AVN gelişen vakamızdan sadece bir hastada hiç steroid kullanma öyküsü yoktu. AVN gelişen steroid kullanım öyküsü olmayan o hastamızda da antifosfolipid antikorları negatifti. Mok ve arkadaşları retrospektif olarak yaptıkları çalışmada 1971-1997 yılları arasında romatoloji kliniğine başvuran 1982 ACR kriterlerini karşılayan 320 hastadan 38 hastada avasküler nekroz gelişen hasta tespit etmişti. 38 Hastadan 3'ü hiç steroid tedavisi almamıştı. Bir tanesinde antifosfolipid antikorları negatifti. Diğer ikisinde antikardiyolipin Ig G ve lupus antikoagülanı pozitif. ⁵⁹ Literatüre bakıldığında Kore'de 736 hasta serisinden oluşan çalışmada ise AVN gelişen 65 hastanın 3'ünde steroid kullanım öyküsü yoktu. ⁵⁵ Eskişehir'de Arslan ve arkadaşlarının yaptığı 20 avasküler nekroz gelişen hastadan oluşan çalışmada sadece 1 hastada steroid kullanımından bağımsız olarak AVN gelişmişti. ⁷⁷ Bu durum avasküler nekroz etyolojisinde steroid dışında nedenlerin de olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca inflamasyon ve ateroskleroz arasındaki yakın ilişkiden ötürü SLE seyrinde kronik inflamasyonun ateroskleroza katkıda bulunduğunu ve aterosklerozun da kemikte beslenme yetersizliği sonucu avasküler nekroza katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Steroidler; endotelin-1 veya bradikinin gibi vazoaktif ajanları modüle ederek kemik arterlerindeki kan akışını azaltır ve böylece AVN'nin gelişiminden sorumlu olan yüksek hastalık aktivitesiyle ilişkili vaskülopati ve vasküler oklüzyon, anormal endotel fonksiyonu, anormal lipit metabolizması, yağ embolileri ve mikrokırıklar gibi patogenetik mekanizmayı daha da kötüleştirebilir. ⁵⁶ Ayrıca kortikosteroidler osteoblastları doğrudan inhibe edebilir ve böylece kemik oluşumunu azaltabilir. ⁵⁶ Aslında kortikosteroid kaynaklı osteoblast ve osteosit apoptozu, osteoporoz ve AVN'nin ortak mekanizmaları olabilir. ⁴¹ Çalışmamızda AVN gelişen grup ile AVN gelişmeyen grup total kümülatif steroid dozları açısından karşılaştırıldığında AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (AVN gelişen grupta kümülatif steroid dozu ortalama 34374±15358,13 mg; AVN gelişmeyen grupta 18344,80±13925,44 mg prednol) Aynı zamanda ortalama günlük steroid dozu ve maksimum günlük steroid dozu literatürdeki pek çok çalışma ile uyumlu olarak AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Literatürde Zhu ile arkadaşlarının yaptığı 16 çalışmanın incelendiği meta-analizde ve Hussein ile arkadaşlarının yaptığı 50 çalışmanın incelendiği meta-analizde de günlük ortalama steroid dozu, maksimum günlük steroid dozu, kümülatif steroid dozu AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. ^{49,72} Literatürde diğer bir örnek olarak 43'ünde AVN saptanan 540 hastadan yaş, cinsiyet, hastalık süresi benzer tutularak seçilen 93 kontrol grubundan oluşan Hamijoyo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ortalama günlük prednizon dozu (11,9±7,2 vs 9,3±6,6 mg, p=0,023) ve

toplam kümülatif prednizon dozu ($30,0 \pm 2,7$ 'e karşı $20,3 \pm 1,9$ gram, $p=0,023$) AVN gelişen grupta kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksekti.⁶⁸ Yine Tse ve arkadaşları tarafından 55 AVN gelişen ve 220 AVN gelişmeyen hasta gruplarıyla retrospektif olarak yapılan çalışmada maksimum günlük steroid dozu, total kümülatif prednizon dozu ve ortalama aylık steroid dozu AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (Sırasıyla $p<0,001$; $p=0,001$ ve $p<0,001$)⁶⁴ Sayarlıoğlu ve arkadaşları tarafından 49 AVN gelişen ve 154 AVN gelişmeyen hasta gruplarıyla yapılan çalışmada da total kümülatif steroid dozu ve ortalama günlük steroid dozu AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştı.⁶¹ (Sırasıyla $p=0,001$ ve $p>0,05$)

Literatürde organ nakli yapılan hastalarda, nakilden sonraki ilk aylarda uygulanan toplam prednizon miktarının AVN insidansı ile pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Bu durum steroid tedavisinin başlamasından sonraki ilk 6-12 ay içinde ağırlıklı olarak osteoklastik aktiviteyi uyardığına dair deneysel bulgularla uyumludur. Minimal veya orta dereceli kortikosteroid ön yüklemesinin AVN riskini azalttığı kaydedildi. Bu durum steroidin zamanlamasının da önemli olabileceğini düşündürmektedir.⁵⁶ Bu nedenle bizim çalışmamızda da AVN gelişen grupta AVN gelişene kadar olan kümülatif prednizon dozu ve ortalama günlük steroid dozu ayrıca hesaplandı. AVN gelişen gruptaki hastaların AVN gelişene kadar olan steroid dozları; AVN gelişmeyen grupla ayrı ayrı karşılaştırıldı. AVN gelişene kadar olan günlük ortalama steroid dozu $11,57 \pm 6,92$ mg prednol olarak saptanırken AVN gelişmeyen grupta $5,46 \pm 5,20$ mg prednol olarak bulundu ve günlük ortalama steroid dozu AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ($p=0,000$) Ancak çalışmamızda bu 2 grup arasında kümülatif steroid dozu açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı. (AVN gelişen grupta AVN gelişene kadar olan kümülatif steroid dozunun ortalaması $20798,46 \pm 13747,80$ mg; AVN gelişmeyen grupta kümülatif steroid dozu $18344,80 \pm 13925,44$ mg prednol, $p=0,244$) Literatürde bu duruma örnek olarak Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının 4 merkezli olarak yaptığı 868 lupus hastasının tarandığı 49 AVN gelişen hastanın, sistematik örnekleme yöntemiyle seçilen 154 kontrol hasta grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada AVN gelişen grupta total kümülatif steroid dozu $29,1 \pm 19,1$ gram iken; kontrol grubunda $18,5 \pm 15,1$ gram olarak saptanmış ve 2 grup arasında total kümülatif steroid dozu açısından anlamlı farklılık bulunurken AVN gelişene kadar olan kümülatif steroid dozu $17,5 \pm 11,6$ gram olarak saptanmış ve kontrol grubunun kümülatif steroid dozundan daha düşük olduğu görülmüş.⁶¹ Abeles ve arkadaşları tarafından yapılan 17'sinde AVN saptanan 365 hastanın tarandığı 25 kontrol hastasından oluşan çalışmada AVN gelişen hastalarda tedavinin ilk bir, üç ve altı ayında kontrol SLE grubuna göre önemli ölçüde daha yüksek dozda kortikosteroid alımı vardı

ve toplam kortikosteroid dozu her iki grupta da neredeyse aynıydı. Bu nedenle, SLE hastalarında başlangıçta yüksek kortikosteroid dozajlarının AVN gelişimi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.⁵⁸ Literatürde Hurley ve arkadaşları tarafından çocuklarda yapılan çalışmada AVN gelişen hastalarda steroid alımının anlamlı derecede daha uzun olduğunu gözlemlediler ancak toplam kümülatif steroid dozunda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştı.⁷⁸ Lee ve arkadaşlarının 1051 hastadan saptanan 64 AVN gelişen ve yaş ile cinsiyet benzer tutularak seçilen 64 kontrol lupus hastasının karşılaştırıldığı çalışmada da total kümülatif prednizolon dozu ile AVN gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmazken ortalama günlük steroid dozunun ve SLE tanısından sonraki ilk 6 aydaki kümülatif prednizolon dozunun AVN gelişim riskini arttırdığı saptanmıştır.⁶³ Hamijoyo ve arkadaşları tarafından 43'ünde AVN gelişen 540 hastadan yaş, cinsiyet, hastalık süresi benzer tutularak seçilen 93 kontrol lupus hastasının karşılaştırıldığı çalışmada ortalama günlük steroid dozu, SLE tanısından sonraki 1 ay içindeki steroid dozu ve total kümülatif steroid dozu AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.⁶⁸ Ek olarak literatürde Chen ve arkadaşları ile Mok ve arkadaşlarının çalışmasında da ortalama günlük steroid dozları AVN gelişim riskini anlamlı olarak arttırırken total kümülatif steroid dozları AVN gelişen grupta anlamlı olarak yüksek saptanmamıştı.^{59,75} Bu durum tedavinin ilk yıllarında yüksek günlük steroid dozlarının ve toplam kortikosteroid dozlarının avasküler nekroz gelişim riskiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda steroid kullanım süresi AVN gelişen grupta anlamlı olarak yüksek saptandı. AVN gelişen hastalarda $145,38 \pm 78,36$ ay iken; AVN gelişmeyen grupta $94,38 \pm 73,20$ aydı. Literatürde çelişkili veriler olmakla beraber Zizic ve arkadaşları tarafından 28'inde AVN gelişene 54 hasta serisinden oluşan prospektif çalışmasında da steroid kullanım süresi AVN gelişen grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.⁷¹ Yine Çin'de 41'inde AVN saptanan 449 hasta serisinden oluşan çalışmada ve Türkiye'de yapılan 49 AVN gelişen hastanın ve 154 kontrol lupus hastasının karşılaştırıldığı çalışmada da steroid kullanım süresi AVN gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptandı.^{61,75} Ancak Nevskaya ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde steroid kullanım süresi ile AVN gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.⁵⁶ Yine Hamijoyo ve arkadaşları tarafından yapılan 43 AVN gelişen ve yaş, cinsiyet, hastalık süresi benzer tutularak seçilen 93 kontrol grubu lupus hastasıyla yapılan çalışmada da steroid kullanım süresi AVN gelişen grupta daha uzun saptanmasına rağmen anlamlı bir farklılık saptanmamıştı.⁶⁸ ($p=0,330$)

Çalışmamızda AVN gelişen grupta; AVN gelişmeyen gruba göre intravenöz (İV) puls steroid alanların sıklığı daha fazla olmasına rağmen iki grup arasında İV puls steroid tedavisi

açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=0,79$) İV puls steroid tedavisi açısından literatürde çelişkili bulgular olmakla beraber Lee ve arkadaşlarının 73'ünde AVN gelişimi saptanan 1051 lupus hastasını tarayarak yaptıkları çalışmada da İV puls steroid kullanımı ile AVN gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştı. ($p=0,526$) Prasad ve arkadaşları tarafından 65'inde AVN saptanan 570 lupus hastasının tarandığı retrospektif çalışmada ve Tse ve arkadaşları tarafından yapılan AVN gelişen 55 hasta ile 220 kontrol lupus hastasının karşılaştırıldığı çalışmada da İV puls steroid tedavisi ile AVN gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (Sırasıyla $p=1,00$ ve $p=0,11$)^{58,64} Literatürde diğer bir örnek olarak Amerika'da yapılmış Kallas ve arkadaşlarının çalışmasında da İV puls steroid tedavisi ile AVN gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.⁷³ Ancak Filipinlerde yapılan 43'ünde AVN tespit edilen retrospektif çalışmada ve 62 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde İV puls steroid tedavisi ile AVN gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.^{56,68}

Literatürde avasküler nekroz daha önce kortikosteroid tedavisi görmemiş primer antifosfolipid antikor sendromlu hastalarda tanımlanmış olup avasküler nekrozun patofizyolojisinde antifosfolipid antikorların rol oynadığı düşünülmektedir.⁷⁹ Ayrıca son araştırmalarda SLE hastalarının plazmasında sıklıkla bulunan lupus antikoagülanının tromboz ile ilişkili olduğunu göstermektedir ve bazı araştırmacılar SLE hastalarında trombosit agregasyonunun bozulmuş olduğunu da ileri sürmüşlerdir.⁸⁰ Bu durum lupus hastalarında tromboza yatkınlığı arttığını düşündürmekle beraber literatürde antifosfolipid antikorlarının ve tromboembolik olay sıklığının AVN gelişim riskini arttırmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise AVN gelişen grupta tromboembolik olay sıklığı % 25 iken AVN gelişmeyen grupta tromboembolik olay sıklığı % 17,3 saptandı; ancak istatistiksel olarak tromboembolik olay sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,22$) AVN gelişen ile AVN gelişmeyen gruptaki hastalar antifosfolipid antikor sendromu tanısı alan hastaların sıklığı açısından incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0,713$) Ayrıca çalışmamızda diğer antifosfolipid antikorları açısından anlamlı bir farklılık saptanmazken sadece lupus antikoagülanı AVN gelişen grupta; AVN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. ($p=0,002$) 39 AVN gelişen hastamızdan sadece 3 tanesinde lupus antikoagülanı pozitif. Üç hastadan ikisinde antifosfolipid antikor sendromu tanısı yoktu. Antifosfolipid antikor sendromu tanısı alan hastalar açısından da 2 grup arasında anlamlı fark saptanmayan çalışmamızda bu durum lupus antikoagülanı antikorunun AVN gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmekteydi. Ayrıca gruplar arasında antifosfolipid antikorlarından herhangi biri pozitif olan hastaların sıklığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yine antifosfolipid antikorlarından herhangi biri pozitif olan hastalarda

APTT ve INR değerleri açısından da anlamlı farklılık saptanmadı. Yine literatüre bakıldığında ise Kanada’da yapılan 65’inde AVN saptanan 570 hastadan cinsiyet, hastalık süresi, kümülatif steroid dozu benzer tutularak seçilen 65 kontrol grubu hastasının karşılaştırıldığı çalışmada AVN gelişen hastalarda uzamış APTT daha sıkı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine bu çalışmada antikardiyolipin antikorlarının varlığı kontrollerde daha fazla saptanmış ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış.⁵⁸ Literatürde çalışmamızla uyumlu olarak Mok ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise antikardiyolipin Ig G ve M gruplar arasında benzer oranda saptanırken; lupus antikoagülânın AVN gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.⁵⁹ Cozen ve arkadaşları tarafından yapılan 26’sında AVN saptanan 488 lupus hastasının tarandığı çalışmada da antikardiyolipin antikorları ve tromboembolik olay ile AVN gelişimi arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiş.⁸¹ Kanada’da Gladman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da antifosfolipid antikorlar ve antifosfolipid antikor tanısı alan hastalar açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştı.⁷⁴ Sayarlıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada lupus antikoagülânı, antikardiyolipin Ig G, M antikorları ve antifosfolipid antikor sendromu tanısı alan hastalar ile derin ven trombozu ve arteriyel tromboz sıklığı açısından AVN gelişimi ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştı.⁶¹ Yine Türkiye’de 127 hasta serisiyle yapılan çalışmada antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülânı, antifosfolipid antikor sendromu tanısı alan hastalar ile AVN gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.⁴¹ Literatürde Massardo ve arkadaşları tarafından prospektif olarak izlenen 17’sinde AVN gelişen 190 hastada antifosfolipid antikorlarını çalışmamakla beraber AVN gelişen hastalarda tromboembolizm insidansında artış tespit edilmemişti.⁸²

Literatürde immünsüpresif ajanların osteoblastlar ve osteoklastlar üzerinde doğrudan sitotoksik etki yaparak avasküler nekroza yol açabileceği ileri sürülmüştür. Aslında bazı araştırmacılar tarafından immünsüpresif tedavinin avasküler nekroz için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.⁴⁹ Bizim çalışmamızda da her iki grup arasında steroid dışı immün süpresif ilaç (siklofosfamid, rituksimab, mikofenolat mofetil, azatiyopürin) kullanımı açısından anlamlı farklılık mevcuttu. AVN gelişen grupta siklofosfamid ve rituksimab kullanımı AVN gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanırken (sırasıyla $p=0,019$ ve $p=0,02$); azatiyopürin ve mikofenolat mofetil kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. (Sırasıyla $p=0,104$ ve $p=0,083$) Literatürde Joo ve arkadaşlarının 20638 hasta serisiyle yaptıkları çalışmada immün süpresif ajan (siklofosfamid, mikofenolat mofetil, azatiyopürin, siklosporin) kullanımı AVN gelişen hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştu. ($p<0,01$)⁶⁹ Hussein ve arkadaşları tarafından final

analize 50 makalenin alındığı meta-analizde immün süpresif ajan (metotreksat, azatiyopürin, siklofosfamid, siklosporin, mikofenolat mofetil) kullanımı AVN gelişime riskini arttırmaktaydı. Tek tek immün süpresif ajanları incelediklerinde siklofosfamid AVN gelişime riskini arttırırken; azatiyopürin, metotreksat, mikofenolat mofetil AVN gelişimini arttırmamaktaydı.⁴⁹ Ancak literatürde 1989 yılında Nagasawa ve arkadaşlarının 24 AVN gelişen ve 87 AVN saptanmayan hasta gruplarıyla yaptıkları çalışmada immün süpresif ilaç kullanımı anlamlı saptanmamıştı.⁸⁰ Ayrıca AVN gelişimi ile immün süpresif ilaç kullanımı arasında ilişki saptanmayan diğer çalışmalar da literatürde mevcuttu.^{55,70}

Bizim çalışmamızda ise ANA, anti-Sm, anti-Rnp, anti-Ro/SS-A ve anti-La/SS-B, kompleman C3 ve C4 seviyeleri, kompleman düşüklüğü açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu sonucumuz literatürde pek çok çalışmayla uyumluydu. Japonya’da 1989 yılında Nagasawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kompleman düşüklüğü ve anti-dsDNA antikoru gruplarda benzer oranlarda saptanmıştı.⁸⁰ Mok ve arkadaşları tarafından tek merkezli retrospektif yapılan 320 hastanın tarandığı 38 AVN gelişen ve 143 AVN gelişmeyen kontrol hasta grubuyla yapılan çalışmada da ANA, anti-dsDNA, anti-Ro/SS-A , anti-La/SS-B, Sm, Rnp antikoru benzer oranda saptanmıştı.⁵⁹ Nevskaya ve arkadaşları tarafından yapılan 62 çalışmanın meta-analizinde ve Çin’de Zhao ile arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları çalışmada da anti-Sm, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-Rnp, anti-dsDNA otoantikoru ve kompleman düşüklüğünün lupus hastalarında AVN gelişime riskini arttırmadığı tespit edilmiştir.^{56,66}

Çalışmamızda AVN gelişmeyen grupta AVN gelişen gruba göre antiagregan kullanımı anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($p=0,01$) Ancak 2 grup arasında antikoagülan kullanımı açısından anlamlı bir ilişki saptanmadı. ($p=1,0$) Literatüre bakıldığında 2006 yılında Nagasawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada varfarin femur başında avasküler nekroz gelişimini biraz azaltmış gibi görünse de anlamlı bir fark yaratmamıştır. ($p=0,13$)⁸³ Prasad ve arkadaşları tarafından yapılan 570 hastadan 65’inde AVN tespit edilen vaka-kontrol çalışmasında aspirin kullanımıyla AVN gelişimi açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. ($p=0,85$)⁵⁸ Hamza ve arkadaşları tarafından Mısır’da retrospektif yapılan 30 AVN gelişen ve yaş-cinsiyet benzer tutulan 30 AVN gelişmemiş lupus hastasının karşılaştırıldığı çalışmada antiagregan ve/veya antikoagülan kullanımı açısından 2 grup arasında anlamlı fark tespit edilmemişti. ($p=0,15$)⁸⁴ Çalışmamızda antiagregan kullanımı verimiz literatürle çelişiyor görünmekle beraber bu durum çalışmamızda hasta sayısının az olması ile ilgili olabileceği gibi son zamanlarda kronik otoinflamatuar bir hastalık olan lupus

hastalığında uzun süreli steroid kullanan hastalar arasında aspirin kullanımı yaygınlaştığı için de olabilir.

Lipid düşürücü ajanlar olarak statinlerin kemik iliği pluripotent hücrelerinin adipositlere farklılaşmasını engelleyerek kemik iliğinde intraosseöz basıncın azaltılmasıyla osteonekrozu önlediği kanıtlanmıştır.⁵⁷ Bizim çalışmamızda antihiperlipidemik ilaç kullanımı AVN gelişmeyen grupta daha sık olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (AVN gelişen grupta antihiperlipidemik ilaç kullanım sıklığı %5,1; AVN gelişmeyen grupta %11,1) Literatürde çelişkili veriler olmakla birlikte Faezi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hem oral steroid alan hasta grubunda hem de puls steroid alan hasta grubunda statin kullanımı ile AVN gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış.⁷⁰ Türkiye’de yapılmış 533 hasta serisinden oluşan çalışmada ise statin kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.⁸⁵ Mısır’da Hamza ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif vaka-kontrol çalışması ile Chen ve arkadaşlarının 449 hasta serisiyle yaptığı çalışmada da statin kullanımı ile AVN gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.^{75,84} Ancak Joo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise lipid düşürücü ajan kullanımı AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.⁶⁹ (AVN gelişen grupta kullananların sıklığı %29,5; AVN gelişmeyen grupta %18,9 ve $p<0,01$) Yang ve arkadaşları hayvanlar üzerinde yapılan 11 çalışmayı inceledikleri meta-analizlerinde ise statin kullanımının, glukortikoid ile ilişkili avasküler nekroz gelişim riskini azalttığını öne sürmüştür.⁸⁶

Çalışmamızda AVN gelişen grup ile AVN gelişmeyen grup arasında kreatinin değerleri ile glomerüler filtrasyon hızı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (Sırasıyla $p=0,813$ ve $p=0,226$) Çalışmamızda AVN gelişen grupta kreatinin ortalaması $0,75\pm0,56$ mg/dl iken; AVN gelişmeyen grupta $0,76\pm0,68$ mg/dl olarak saptandı. Literatürde çelişkili veriler olmakla beraber Mok ve arkadaşlarının yaptığı 38 AVN gelişen ve 143 AVN gelişmeyen hasta grubundan oluşan retrospektif çalışmada bozulmuş renal fonksiyon ile avasküler nekroz gelişimi açısından bir ilişki saptanmamıştır. ($p=0,11$)⁵⁹ Zizic ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif çalışmada da artmış kreatinin, azalmış kreatinin klirensi ve artmış kan üre azotu (BUN) olan hastaların sıklığı ile AVN gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştı. Ancak 62 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde ise bozulmuş renal fonksiyon AVN gelişen hastalarda anlamlı olarak daha fazla görülmüştü.⁵⁶

HDL, LDL ve TG değerleri ortalaması açısından bakıldığında bizim çalışmamızda HDL değerleri 2 grup arasında benzer oranlardayken; LDL ve TG AVN gelişen grupta daha yüksek saptandı. Ancak çalışmamızda LDL, HDL, TG açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde çalışmamızla benzer olarak Zizic ve

arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hipertrigliseridemi (>150) ve/veya hiperkolesterolemisi (total kolesterol >300) olan hastalar AVN gelişen grupta daha sık saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.⁷¹ Diğer bir örnek olarak da Zhu ve arkadaşları tarafından 16 çalışmanın meta-analizinde de total kolesterol düzeyi açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.⁷²

Çalışmamızda laboratuvar bulguları olarak sedimentasyon ortalaması AVN gelişen grupta $49,44 \pm 19,64$; AVN gelişmeyen grupta $23,17 \pm 12,66$ mm/saattir. AVN gelişen grupta sedimentasyon ortalaması anlamlı olarak yüksek saptandı. ($p < 0,001$) Ayrıca çalışmamızda hemoglobin değerleri AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha düşük saptandı. (AVN gelişen grupta hemoglobin ortalaması $11,42 \pm 1,83$ g/dl iken AVN gelişmeyen grupta $12,33 \pm 1,58$ g/dl ve $p = 0,002$) Ayrıca çalışmaya katılan hastalarımızın yaşları açısından 2 grup arasında da anlamlı farklılık yoktu. Ek olarak çalışmamızda CRP değerleri ortalaması AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı. (AVN gelişen grupta $9,20 \pm 6,53$; AVN gelişmeyen grupta $5,62 \pm 5,52$ mg/L) Çin’de yapılan 88 AVN gelişen ve 1070 AVN gelişmeyen hasta grubunun karşılaştırıldığı çalışmada hastalarda erkeklerde 15 mm/saat üzerinde; kadınlarda 20 mm/saat üzerindeki sedimentasyon değerleri yüksek kabul edilmiş. Bu çalışmada AVN gelişen grupta yüksek sedimi olan hastaların oranı AVN gelişen grupta % 45,8 iken; AVN gelişmeyenlerde % 34,1 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu. ($p = 0,075$)⁵⁷ Ancak Xiong ve arkadaşları tarafından yapılan 26 AVN gelişen ve 50 AVN gelişmeyen kontrol hasta grubunun karşılaştırıldığı çalışmada AVN gelişen grupta sedimentasyon daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. (AVN gelişen grupta $39,2 \pm 12,1$ ve AVN gelişmeyen grupta $33,6 \pm 15,2$ mm/saat ve $p = 0,108$)⁷⁶ Xiong ve arkadaşlarının çalışmasında lupusa bağlı sistem tutulumları AVN gelişen grupta daha sık saptanmasına rağmen sedimentasyonun anlamlı çıkmaması çalışmanın az hastayla yapılmasıyla ilgili de olabilir. Bizim çalışmamızda ise AVN gelişen grupta sedimentasyonun anlamlı yüksek saptanması AVN gelişen grupta lupusa bağlı sistem tutulumlarının daha fazla görülmesine ve hemoglobin ortalamasının daha düşük olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olarak dizayn edilmiş olmasıdır. Hastane otomasyon sistemi (Mergentech EBYS) ile hastaların poliklinik dosyaları taranarak elde edilen verilerde hasta sayımızın çok olması ve hasta dosyalarının tamamına ulaşmaktaki zorluk nedeniyle SLEDAİ hesaplanamamıştır. Ayrıca hastanemizin 3.basamak tedavi merkezi ve bölge hastanesi olması nedeniyle yüksek hastalık aktivitesine sahip lupusa bağlı ağır organ/sistem tutulumu olan hastalar polikliniğimize başvurmaktadır. Bu nedenle lupusa bağlı ağır organ/sistem tutulumu olan ve steroid tedavi dozları yüksek olan hastalar daha sık

saptanmış olabilir. Ayrıca polikliniğimizde AVN için klinik şüphe halinde ek görüntüleme yapılması ve asemptomatik hastalarda avasküler nekrozu tarama amaçlı rutin görüntüleme yöntemi kullanılmaması nedeniyle asemptomatik evredeki avasküler nekroz hastaları tespit edilememiştir. Gelecekte daha büyük hasta gruplarıyla çok merkezli prospektif çalışmaların yapılması avasküler nekroz etyolojisini daha iyi aydınlatacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1.) Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda hayat kalitesini etkileyen ve toplumdaki iş gücünü düşüren önemli bir morbidite nedeni olan avasküler nekrozun gelişiminin pek çok nedeni vardır.

2.) Avasküler nekroz; kemik ve kemik iliği dokusunun beslenme yetersizliği nedeniyle doku ölümü sonucu oluşan bir durumdur. Bizim çalışmamızda da dokuların beslenmesini sağlayan vasküler yapıları etkileyen Raynaud fenomeninin ve vaskülitik tutulumun AVN gelişme riskini istatistiksel olarak arttırdığı görüldü.

3.) Antifosfolipid antikor sendromu tanısı alan hastalar ve antifosfolipid antikorlar açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmazken çalışmamızda sadece lupus antikoagülanı AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha fazla saptandı. Literatürde de benzer sonuçlar olup bu durum lupus antikoagülanın AVN gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

4.) Çalışmamızda AVN gelişen grupta avasküler nekroz gelişene kadar olan kümülatif steroid dozu ile AVN gelişmeyen gruptaki hastaların total kümülatif steroid dozları arasında anlamlı fark olmaması tedavinin ilk yıllarında yüksek günlük steroid dozlarının ve toplam steroid dozlarının avasküler nekroz gelişimiyle ilişkili olduğunu göstermektedir.

5.) Çalışmamızda İV puls steroid tedavisinin AVN gelişme riskini arttırmadığı görülmüştür.

6.) Çalışmamızda SLE'ye bağlı nöropsikiyatrik, böbrek ve hematolojik tutulum (özellikle otoimmün hemolitik anemi ve lökopeni) AVN gelişen grupta anlamlı olarak daha fazla görüldü. Lupusa bağlı sistem tutulumu olan daha ağır hasta gruplarında AVN sıklığını artmış saptadık. Yine immün süpresif tedavi (özellikle rituksimab ve siklofosfamid) almanın da AVN gelişme riskini arttırdığı görüldü. Bu bulgular lupus tutulumu daha ağır olan hastaların AVN gelişimi açısından daha yüksek risk oluşturduğunu düşündürmektedir.

7.) Lupus hastalarında avasküler nekroz ciddi ağrılara hatta sakatlıklara yol açmaktadır. İleri evre avasküler nekroz gelişiminde tek tedavinin cerrahi olması nedeniyle avasküler nekrozun erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir.

7. KAYNAKÇA

1. **Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME.** The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*. **2010**;9(5):A277-A287.
2. **Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizabal I, Canas CA, Tobon GJ.** Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. Dec **2018**;14(12): 1043-1053.
3. **Petri M.** Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best practice & research Clinical rheumatology*. **2002**;16(5):847-858.
4. **Yargucu Zihni F, KESER G.** Sistemik Lupus Eritematozus Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri*. **2018**;5.
5. **Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertsias G.** Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Apr **2018**;32(2):188-205.
6. **Zucchi D, Elefante E, Schiliro D, et al.** One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. Jan **2022**;40(1):4-14.
7. **Fortuna G, Brennan MT.** Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am*. Oct **2013**;57(4):631-655.
8. **Tsokos GC.** Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. Dec 1 **2011**;365(22):2110-2121.
9. **Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, et al.** An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus*. Oct **2022**;14(10):e30330.
10. **Sarzi-Putini P, Atzeni F, Iaccarino L, Doria A.** Environment and systemic lupus erythematosus: an overview. *Autoimmunity*. Nov **2005**;38(7):465-472.
11. **Kunz M.** Lupus erythematosus. Part I: epidemiology, genetics and immunology. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. **2013**;11(8):709-720.
12. **Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT.** Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. *EULAR textbook on rheumatic diseases*. **2012**;5:476-505.
13. **Kiriakidou M, Ching CL.** Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med*. Jun 2 **2020**;172(11):ITC81-ITC96.
14. **Manson JJ, Rahman A.** Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis*. Mar 27 **2006**;1:6.
15. **Larosa M, Iaccarino L, Gatto M, Punzi L, Doria A.** Advances in the diagnosis and classification of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. Dec **2016**;12(12):1309-1320.
16. **Stull C, Sprow G, Werth VP.** Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist. *J Rheumatol*. Jan **2023**;50(1):27-35.
17. **Lee HJ, Sinha AA.** Cutaneous lupus erythematosus: understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity*. Sep **2006**;39(6):433-444.
18. **Kudsi M, Nahas LD, Alsawah R, Hamsho A, Omar A.** The prevalence of oral mucosal lesions and related factors in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Res Ther*. Sep 3 **2021**;23(1):229.
19. **Rasaratnam I, Ryan PF.** Systemic lupus erythematosus. *Med J Aust*. Mar 3 **1997**;166(5):266-270.
20. **Levy DM, Kamphuis S.** Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. Apr **2012**;59(2):345-364.

21. Şahan C, Cengiz K. Primer Antifosfolipid Sendromu:(Derleme). *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2009;22(2):100-111.
22. Sarıtaş F. Sistemik Lupus Eritematozusta Kalp ve Akciğer Tutulum Bulguları. *Türkiye Klinikleri*. 2018;72:67-72.
23. Shin JI, Lee KH, Park S, et al. Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. Nov 13 2022;11(22).
24. Sarwar S, Mohamed AS, Rogers S, et al. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis, Management, and Current Challenges. *Cureus*. Sep 2021;13(9):e17969.
25. Agrawal N, Chiang LK, Rifkin IR. Lupus nephritis. *Semin Nephrol*. Mar 2006;26(2):95-104.
26. Connelly K, Morand EF. Systemic lupus erythematosus: a clinical update. *Intern Med J*. Aug 2021;51(8):1219-1228.
27. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. Jan 2019;96:1-13.
28. Gurevitz SL, Snyder JA, Wessel EK, Frey J, Williamson BA. Systemic lupus erythematosus: a review of the disease and treatment options. *Consult Pharm*. Feb 2013;28(2):110-121.
29. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. Nov 22 2014;384(9957):1878-1888.
30. Fangtham M, Kasturi S, Bannuru RR, Nash JL, Wang C. Non-pharmacologic therapies for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. May 2019;28(6):703-712.
31. Ghaussy NO, Sibbitt W, Jr., Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. Jun 2003;30(6):1215-1221.
32. Klein B, Kunz M. Current concepts of photosensitivity in cutaneous lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:939594.
33. Mosca M, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. Jun 2001;1(6):1065-1075.
34. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int*. Jun 19 2015;112(25):423-432.
35. KavaLa M, Türkoğlu Z, Özlü E. Metotreksat ve dermatolojide klinik kullanımları. *Med Med J*. 2014;29:104-110.
36. Hrvacevic R, Ignjatovic L, Vavic N. [Use of mycophenolate mofetil in kidney transplantation]. *Vojnosanit Pregl*. Jul-Aug 2001;58(4):415-419.
37. Leandro M, Isenberg DA. Rituximab - The first twenty years. *Lupus*. Mar 2021;30(3):371-377.
38. Adiyaman S. Femur Başı Avasküler Nekrozu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2000;53(2).
39. Saydam G, Tekin F, Sezgin C, et al. Avasküler kemik nekrozu. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor*. 1999;5(6):721-723.
40. Sarman H, Işık C, Baran T. Avasküler Nekroz'da Yol Haritası Nedir? *Anatolian Journal of Clinical Investigation*. 2015;9(3).
41. Doğan ÖÜK. Kemiğin Avasküler Hastalığında Etiyoloji ve Radyolojik Tanı. *Bildiri Kitabı*.55.

42. **Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME.** Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum.* Oct **2002**;32(2):94-124.
43. **Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC, Ni A, Lane JM.** Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World J Orthop.* Sep 18 **2015**;6(8):590-601.
44. **Mirzai R, Chang C, Greenspan A, Gershwin ME.** The pathogenesis of osteonecrosis and the relationships to corticosteroids. *J Asthma.* **1999**;36(1):77-95.
45. **Shah KN, Racine J, Jones LC, Aaron RK.** Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Curr Rev Musculoskelet Med.* Sep **2015**;8(3):201-209.
46. **Ehmke TA, Cherian JJ, Wu ES, Jauregui JJ, Banerjee S, Mont MA.** Treatment of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: a review. *Curr Rheumatol Rep.* **2014**;16(9):441.
47. **Grossman JM.** Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* Aug **2009**;23(4):495-506.
48. **Kaneko K, Chen H, Kaufman M, Sverdlow I, Stein EM, Park-Min KH.** Glucocorticoid-induced osteonecrosis in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Transl Med.* Oct **2021**;11(10):e526.
49. **Hussein S, Suitner M, Beland-Bonenfant S, et al.** Monitoring of Osteonecrosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* Oct **2018**;45(10):1462-1476.
50. **Caramaschi P, Biasi D, Dal Forno I, Adami S.** Osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: an early, frequent, and not always symptomatic complication. *Autoimmune Dis.* **2012**;725249.
51. **Mont MA, Pivec R, Banerjee S, Issa K, Elmallah RK, Jones LC.** High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: Meta-Analysis and Systematic Literature Review. *J Arthroplasty.* Sep **2015**;30(9):1506-1512 e1505.
52. **Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y.** Osteonecrosis in patients with SLE. *Clin Rev Allergy Immunol.* Aug **2003**;25(1):13-24.
53. **Orban H, Cirstoiu C, Adam R.** Total hip arthroplasty in secondary systemic lupus erythematosus femoral head avascular necrosis. *Rom J Intern Med.* 2007;45(1):123-129.
54. **Özdemir H, Baloglu M.** Femur başının avasküler nekrozu: Tanı ve tedavisi. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi.* **2010**;9(4):41-51.
55. **Kunyakham W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R.** Prevalence and risk factor for symptomatic avascular necrosis development in Thai systemic lupus erythematosus patients. *Asian Pacific journal of allergy and immunology.* **2012**;30(2):152.
56. **Nevskaya T, Gamble MP, Pope JE.** A meta-analysis of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Clin Exp Rheumatol.* **2017**;35(4):700-710.
57. **Long Y, Zhang S, Zhao J, et al.** Risk of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: An 11-year Chinese single-center cohort study. *Lupus.* Aug **2021**;30(9):1459-1468.
58. **Prasad R, Ibanez D, Gladman D, Urowitz M.** The role of non-corticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in systemic lupus erythematosus: a nested case-control study of inception patients. *Lupus.* **2007**;16(3):157-162.
59. **Mok CC, Lau CS, Wong RW.** Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* Aug **1998**;37(8):895-900.
60. **Doğan I, Kalyoncu U, Kiliç L, et al.** Avascular necrosis less frequently found in systemic lupus erythematosus patients with the use of alternate day corticosteroid. *Turkish Journal of Medical Sciences.* **2020**;50(1):219-224.

61. Sayarlioglu M, Yuzbasioglu N, Inanc M, et al. Risk factors for avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* Jan **2012**;32(1):177-182.
62. Kwon H, Bang S, Won S, et al. Synergistic effect of cumulative corticosteroid dose and immunosuppressants on avascular necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* **2018**;27(10):1644-1651.
63. Lee J, Kwok S, Jung S, et al. Osteonecrosis of the hip in Korean patients with systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome. *Lupus.* **2014**;23(1):39-45.
64. Tse SM, Mok CC. Time trend and risk factors of avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* **2017**;26(7):715-722.
65. Gladman DD, Chaudhry-Ahluwalia V, Ibañez D, Bogoch E, Urowitz MB. Outcomes of symptomatic osteonecrosis in 95 patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology.* **2001**;28(10):2226-2229.
66. Zhao L, Wu X, Wu H, et al. Symptomatic knee osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Rheumatol Int.* Aug **2016**;36(8):1105-1111.
67. Moghazy AA, Ibrahim AM. Predictors of avascular necrosis in a cohort of Egyptian systemic lupus erythematosus patients: retrospective two centers study. *Current Rheumatology Reviews.* **2022**;18(2):144-149.
68. Hamijoyo L, Llamado LJ, Navarra SV. Risk factors for avascular necrosis among Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases.* **2008**;11(2):141-147.
69. Joo YB, Sung YK, Shim JS, et al. Prevalence, incidence, and associated factors of avascular necrosis in Korean patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide epidemiologic study. *Rheumatol Int.* May **2015**;35(5):879-886.
70. Faezi ST, Hoseinian AS, Paragomi P, et al. Non-corticosteroid risk factors of symptomatic avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: A retrospective case-control study. *Mod Rheumatol.* Jul **2015**;25(4):590-594.
71. Zizic T, Marcoux C, Hungerford D, Dansereau J-V, Stevens M. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine.* **1985**;79(5):596-604.
72. Zhu K-K, Xu W-D, Pan H-F, et al. The Risk Factors of Avascular Necrosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: a Meta-analysis. *Inflammation.* **2014**/10/01 2014;37(5):1852-1864.
73. Kallas R, Li J, Petri M. Predictors of Osteonecrosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* Jul **2022**;74(7):1122-1132.
74. Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: prevalence, patterns, outcomes and predictors. *Lupus.* Jan **2018**;27(1):76-81.
75. Chen S, Cai Q, Xu Y, et al. Associations between glucocorticoids, antiphospholipid antibodies and femur head necrosis in patients with SLE: a directed acyclic graph-based multicentre study. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* **2021**;13:1759720X211002677. <http://europepmc.org/abstract/MED/33854569>
<https://doi.org/10.1177/1759720X211002677>
<https://europepmc.org/articles/PMC8010842>
<https://europepmc.org/articles/PMC8010842?pdf=render>. Accessed 2021.
76. Xiong J, Wang G, Xu T, et al. Anti-RNP antibody: a potential novel predictor for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *Frontiers in Medicine.* **2022**;9:847875.

77. Arslan AE, Yıldırım R, Dinler M, Bilge NŞY, Kaşifoğlu T. Sistemik lupus eritematozus hastalarında osteonekroz; tek merkezli retrospektif değerlendirme. *Journal of Turkish Society for Rheumatology*. 2022;14.
78. Hurley RM, Steinberg RH, Patriquin H, Drummond KN. A vascular necrosis of the femoral head in childhood systemic lupus erythematosus. *Can Med Assoc J*. Oct 19 1974;111(8):781-784.
79. Seleznick M, Silveira L, Espinoza L. Avascular necrosis associated with anticardiolipin antibodies. *The Journal of Rheumatology*. 1991;18(9):1416-1417.
80. Nagasawa K, Ishii Y, Mayumi T, et al. Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. *Annals of the rheumatic diseases*. 1989;48(8):672-676.
81. Cozen L, Wallace DJ. Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: clinical associations and a 47-year perspective. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. May 1998;27(5):352-354.
82. Massardo L, Jacobelli S, Leissner M, González M, Villarroel L, Rivero S. High-dose intravenous methylprednisolone therapy associated with osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1992;1(6):401-405.
83. Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al. Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. *Lupus*. 2006;15(6):354-357.
84. Hamza SM, Samy N, Younes TB, Othman AI. Risk factors for osteonecrosis severity among Egyptian systemic lupus erythematosus patients: Magnetic resonance imaging (MRI) staging. *The Egyptian Rheumatologist*. 2019;41(4):295-301.
85. Bulat B, Eroğlu DŞ, Turgay TM, Kınıklı G, Ateş A. Sistemik lupus eritematozus hastalarında uzun dönem takipte osteonekroz: Tek merkez deneyimi. *Journal of Turkish Society for Rheumatology*. 2022;14.
86. Yang Z, Liu H, Li D, et al. The efficacy of statins in preventing glucocorticoid-related osteonecrosis in animal models: a meta-analysis. *Bone & Joint Research*. 2016;5(9):393-402.