

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ömer Nuri PAMUK

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSTA
TİP I İNTERFERON CEVABI VE KOMPLEMAN
AKTİVASYONUNUN KLİNİK BULGULARLA
İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Kübra SAÇAR KÜBÜÇ

EDİRNE-2015



TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecinde her zaman varlığını anlayışı ve desteğiyle hissettiren çok sevdiğim değerli hocam Prof. Dr. Ömer Nuri Pamuk ve bu süreçte yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Gülsüm Emel Pamuk'a; Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Sibel Güldiken'e ve kocaman ailemin bir parçası olan tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim. En içten teşekkürlerimi ayrıca beni yetiştiren canım aileme ve eşim Onur'a sunarım...

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS	3
KOMPLEMAN SİSTEMİ.....	14
KOMPLEMAN SİSTEMİ VE SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS	18
SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSTA TİP 1 İNTERFERON	19
GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
BULGULAR.....	30
SONUÇLAR.....	46
ÖZET	47
SUMMARY	49
KAYNAKLAR.....	51
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology (Amerika Romatoloji Koleji)
ANA	: Anti nükleer antikor
Anti ds-DNA	: Anti double stranded DNA
BAFF	: B cell activating factor (B hücre aktivatör faktör)
CBb	: Complement fragments Bb (Kompleman parçacıkları Bb)
CRP	: C-reaktif protein
CXCR	: CXC reseptör
DAF	: Decay acceleratıng factor (Bozunma hızlandırıcı faktör)
DC	: Dendritic cell (Dendritik hücre)
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein Barr virüs
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HUVS	: Hipokomplementemik ürtiker vaskülit sendromu
IFM	: İmmünflorasan mikroskop
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
IM	: Işık mikroskobu
IVIG	: İntravenöz immünglobulin
JAK	: Janus activated kinase (Janus aktive ettiğı kinaz)
LN	: Lupus nefriti
MAK	: Membran atak kompleksi

MASP	: Mannan associated serin protease (Mannan ilişkili serin proteaz)
MBL	: Mannose binding lectin
MPGN	: Membranoproliferatif glomerulonefrit
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NETs	: Neutrophil extracellular traps (Nötrofil hücre dışı artıkları)
NSAİİ	: Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
PTX	: Pentraksin
RIG-1	: Retinoik asit indüklenabilir geni
RNA	: Ribonükleik asit
SDF-1	: Stromal derive faktör
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SLEDAI	: Systemic lupus erythematozus disease activity index
SLICC	: Systemic lupus international collaborating clinics
TACI	: Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor
TGF-beta	: Tumor growth factor-beta
TLR	: Toll like receptor
TNF	: Tumor necrosis factor
TPMT	: Thiopurine methyltransferase
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik lupus eritematozus (SLE); multisistemik, kronik, otoimmün bir hastalıktır. SLE’de immün sistemin cevabı, belirgin olarak nukleus içinde yer alan self antijenlere yöneliktir. SLE hastalarında heterojen, birbirinden farklı birçok klinik bulgu gelişir. Nükleer antijenlere karşı antikor (ANA), özellikle de anti-dsDNA sık gözlenir (1). SLE tanısı hem klinik hem de laboratuvar bulguları esas alınarak konulur. Hastalık, doğurganlık çağındaki kadınları sıklıkla etkiler (2). Dolayısıyla patogeneizde hormonal faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda SLE patogenezinin anlaşılması konusunda sürekli yeni bilgiler elde edilmektedir. Buna karşın halen hastalığın kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Kompleman sistemi de SLE’de oldukça aktif rol oynar (3). Bu sistem apoptotik hücrelerin makrofajlar yoluyla etkili klirensinde ve dendritik hücrelerin (DC) tolerans geliştirmesine katkıda bulunur. Olgunlaşmamış DC’ler klasik kompleman yolağının önemli bir proteini olan C1q üretirler ve C1q da immün tolerans oluşumunu sağlar. DC’lerin aktivasyonu aynı zamanda olgunlaşmalarını sağlar, ancak aktiflenmiş DC’lerin C1q üretim kapasitesi azalır ve immunojenite tetiklenebilir. C1q eksikliğinin SLE’ye neden olması da benzer mekanizma ile oluşur (4).

Kompleman sistemi farklı noktalardan SLE patogenezinde rol oynar. Kompleman sisteminin SLE patogenezinde hem olumlu hem de olumsuz etkileri bulunur. C1q ve diğer kompleman proteinlerinin SLE patogenezindeki rolleri, genelde apoptotik materyalin klirensindeki rolleri ile açıklanır. C1q normal durumda apoptotik hücrelerin ve immün komplekslerin klirensine katılarak otoimmün yanıt geliştirilmesine karşı koruyucu rol oynar (4).

Son dönemde SLE’li hastalarda kompleman aktivasyonunu değerlendirmek için farklı biomarkerların tanımlanması gündeme gelmiştir. Bunun yanında kompleman aktivasyonu

muhtemelen SLE patogenezinde de rol oynadığı için kompleman sistemi SLE'nin geleceğe yönelik tedavi planlanmasında hedef bir yolak da olabilir.

Çalışma kapsamında SLE'li olgularda kompleman aktivasyonunu değerlendirmek için, son yıllarda farklı çalışmalarda SLE dışı tablolarda kompleman aktivasyonu ile ilişkili bulunan kompleman fragments Bb, C3a-des-arg ve ficolin-2 düzeylerinin incelenmesini amaçladık (5-8).

Sistemik lupus eritematozuslularda sitokin oluşumunda kompleks değişiklikler oluşur. Artmış tip I interferon (IFN), özellikle böbrek dokusunda artmış TNF-alfa, artmış tip II IFN'lar (IFN gamma), artmış IL-6 ve IL-10, düşük IL-2 ve TGF-beta, SLE'nin en karakteristik sitokin paternidir. SLE'li hastalarda genellikle tip I IFN ve tip I IFN ile indüklenen genlerin ekspresyonu artmıştır. Bu nedenle tip I IFN cevabının SLE patogenezinde rol oynadığı öngörülmektedir (9).

Çalışma kapsamında SLE'li hastalarda tip I IFN cevabını belirlemek için son dönemde tip I IFN cevabı ile ilişkili bulunan CXCL-12 (plazma stromal cell derived factor-1), CXCL-10 (IP-10) ve nötrofil aktivasyonu ilişkili LL-37 ve yeni tedavi hedefi olan BLYS düzeylerinin değerlendirilmesi planlandı. Ayrıca çalışma sonunda kompleman aktivasyonu ve tip I IFN cevabının SLE'li olgularda klinik bulgularla ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Tanım

Sistemik lupus eritematozus, otoantikorlar ve immün kompleksler aracılığı ile organ ve hücrelerin hasar gördüğü, karmaşık ve multifaktöriyel etiyolojisi olan ve vücudun hemen tüm organ ve sistemlerinin tutulumu ve inflamasyonu ile karakterize bir klinik sendromdur. Her cinsiyet, her yaş ve etnik gruptaki insanlar bu hastalık açısından duyarlı kabul edilmektedir (2, 10). Kadınlar erkeklerden yaklaşık dokuz kat daha fazla etkilenmekte ve Afrika-Amerikalılarda Kafkas ırkına göre hastalık daha sık görülmektedir (2). Son yıllarda yapılan çalışmalarda siyahi kadınlarda SLE prevalansının 1/537'ye kadar yükseldiği; siyah ırkta hastalığın beyaz ırka göre daha erken yaşta başladığı ve özellikle renal hastalık oranında artış olduğu görülmüştür (11).

Hastaların başvuru kliniği değişiklik göstermektedir. Dubois ve Tufanelli'nin (12) yaptığı çalışmada en sık görülen başvuru kliniği artrit ve artralji iken Thumboo ve ark. (13) tarafından yapılan çalışmada malar raş en sık görülen başvuru şikayeti olarak belirtilmiştir. Moss ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmada artralji, malar raş ve diskoid döküntü en sık başvuru şikayeti olarak görülmüştür. Amerikan Romatizma Cemiyeti (yeni adı ile Amerikan Romatoloji Koleji, ACR), 1971 ve 1982'de hastalığın tanısında dünya çapında kabul görmüş iki grup kriter tanımlamıştır (15). Bu sınıflandırma kriterleri Hochberg ve ark. (16) tarafından modifiye edilip 1997'de yayınlanmıştır. Son olarak 2012 yılında Petri ve ark. (17) tarafından yapılan çalışma sonucunda SLICC klasifikasyon kriterleri tekrar düzenlenerek son haliyle yayımlanmıştır. Tablo 1'de tanı kriterleri yıllar içinde değişimleri ile birlikte belirtilmiştir.

Tablo 1. Sistemik lupus eritematozus için yıllara göre tanı kriterleri (18)

	1982 ACR	1997 ACR	2012 SLICC
Cilt bulguları	- Malar raş -Diskoid lezyonlar -Fotosensitivite -Oral ülser	-Malar raş -Diskoid raş -Fotosensitivite -Oral ülser	-Akut/subakut kutanöz lupus eritematozus -Kronik kutanöz lupus eritematozus -Oral ülser -Skarsız alopesi
Eklemler	-Noneroziv artrit ≥ 2 periferik eklemden (ağrı, hassasiyet ve şişlik ile birlikte)	-Noneroziv artrit ≥ 2 periferik eklemden (ağrı, hassasiyet ve şişlik ile birlikte)	-Sinovit ≥ 2 periferik eklemden (ağrı, hassasiyet, şişlik ya da ≥ 30 dk süren sabah tutukluğu)
Serozit	-Serozit (perikardit, plörit)	-Serozit (plörit, plevral efüzyon, perikardit bulgusu, EKG)	-Serozit (plörit, plörezi >1 gün, plevral efüzyon hikayesi ve varlığı, perikardit, tipik perikardit ağrısı >1 gün, perikardial efüzyon EKG bulgusu)
Renal bulgular	-Proteinüri >0.5 gr/gün, hücre silendirleri	-Proteinüri >0.5 gr/gün, hücre silendirleri	- idrar prt/kre oranı ya da 0.5 gr protein/24 saat idrar protein konsantrasyonu, eritrosit silendirleri
Hematolojik bulgular	-Hemolitik anemi, lökopeni ($<4000/\text{mm}^3$), trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$)	-Artmış retikülosit ile birlikte hemolitik anemi, 2 kez saptanmış lökopeni $<4000/\text{mm}^3$, 2 kez saptanmış lenfopeni $<1500/\text{mm}^3$, trombositopeni $<100.000/\text{mm}^3$	-Hemolitik anemi -Lökopeni ya da lenfopeni ($<4000/\text{mm}^3$, $<1000/\text{mm}^3$ en az 1 kez) -Trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$ en az 1 kez)
İmmunolojik bozukluk	-Pozitif lupus eritematozus preparatı, anti-dsDNA ve anti-Sm ve yanlış pozitif sifiliz serolojik testleri -Pozitif ANA	-Pozitif anti-dsDNA, anti-Sm or antifosfolipid antikorları -Pozitif ANA (immünflorasanya da eş değer yöntem ile)	-Pozitif ANA -Pozitif anti-dsDNA (elisa hariç ≥ 2 kez) -Anti-Sm -Antifosfolipit antikorları (lupus antikoagülan, yanlış pozitif RPR, antikardiyolipin, anti- $\beta 2$ glikoprotein 1) - Düşük kompleman (C3, C4 veya CH50) -Hemolitik anemi olmadan direkt Coombs testi
Tanı	4 ya da daha fazla kriter	4 ya da daha fazla kriter	4 kriter (1 klinik özellik ve 1 immünolojik özellik olmalı) örneğin; en az 1 immünolojik özellik varlığıyla birlikte lupus nefriti

EKG: Elektrokardiyografi, **ANA:** Anti nükleer antikor, **DNA:** Deoksiribonükleik asit, **ACR:** American College of Rheumatology, **SLICC:** Systemic lupus international collaborating clinics

Epidemiyoloji

Sistemik lupus eritematozus tüm dünyada görülebilen bir hastalıktır. Farklı ülkelere göre bakıldığında Amerika Birleşik Devletleri'nde siyahi kadınlar arasında ve Batı Hindistan'da sıklığı 250'de 1 iken, Çin'de 1000'de 1'e varan oranda bulunmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki genel sıklığının ise 100.000'de 51 civarında olduğu düşünülmektedir. İngiltere'de yapılan çalışmada aynı çevrede yaşayan ancak farklı etnik gruba ait popülasyonlarda lupus sıklığı incelenmiş ve prevalans kadınlarda yılda 45,4/100.000 (erkeklerde yılda 3.7/100.000) bulunmuştur (19). 1995'te yapılan başka bir çalışmada ise prevalans oranları siyah ırkta 206/100 000, beyaz ırkta 36.2/100.000, Asyalılarda ise 90.6/100.000 bulunmuştur (20, 21).

Ülkemizde SLE epidemiyolojisi ile ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır. Şimdiye kadar yapılan tek çalışma Edirne bölgesinde yapılmıştır ve SLE prevalansı 100 binde 59 olarak bulunmuştur (22). Bu sıklık Batı verilerine hemen hemen benzerdir. Merkezimizden yeni bildirilen diğer bir çalışmada ise 100000'de 51 gibi bir SLE prevalansı belirtilmiştir (23).

Hastalık kadınlarda erkeklere göre 9 kat daha sıklıkla görülmektedir. Hastaların %65'inde hastalık 16-55 yaş arasında kendini göstermekte iken %20'sinde 16 yaş altında, %15'inde ise 55 yaş üstünde göstermektedir (2).

Günümüzde SLE'li hastaların %90'ı tanıdan sonra en az 2 yıl yaşamaktadır (24). Son yıllardaki çalışmalar da 10 yıllık dönemde %80-90 sağ kalım oranını desteklemektedir (25). Bununla birlikte, SLE tanılı hastalarda 10 yıllık takipte morbidite %10-20 olarak bildirilmektedir.

Etiyoloji

Kardeşlerinde SLE tanısı olan bireylerde, kardeşlerinde SLE öyküsü olmayan bireylere göre SLE gelişme riski 30 kat artmış bulunmuştur. Yapılan çalışmalar Toll-like reseptör (TLR) ve tip 1 interferon sinyal yollarının önemini göz önüne sermiştir. Bu yolaklardan önemli bir tanesi olan TNFAIP3, SLE dahil en az 6 otoimmün hastalık ile ilişkili bulunmuştur (2).

Etiyolojide ayrıca en çok bilinen epigenetik faktör DNA metilasyonudur. SLE'de tetikleyici çevresel faktörler arasında ultraviyole ışık, demetilasyona neden olan ilaçlar, enfeksiyöz ya da endojen virüsler veya virüs benzeri elementler düşünülmektedir. EBV ise lupus gelişiminde önemli bulunan bir virüstür (2).

Nurses' Health Study adlı çalışmada oral kontraseptif kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre SLE gelişmesinde 1.9 kat rölatif risk artışı görülmüştür (26). Fare

model çalışmalarında hormonların otoimmün hastalık gelişimini etkilediği görülse de oral kontraseptif kullanımının stabil hastalığı olan kadınlarda atakları etkilemediği bulunmuştur (27).

Patogenez ve Patofizyoloji

Sistemik lupus eritematozusta patolojik bulgular tüm vücutta gözlenir; inflamasyon ve vaskülit, vaskülopati ile karakterize damar anormallikleri ve immün-kompleks birikimi ile oluşur. SLE’de koagülasyon, inflamasyon sonucu oluşsa da otoantikorlar trombotik olayları tetikleyebilmektedir. Bu antikorlar antifosfolipid antikorları, antikardiyolipin antikorları veya lupus antikoagülanlarıdır (28). Hastalarda sıklıkla hızlı ateroskleroz, artmış inme ve miyokard infarktüsü riski görülmektedir. Bu durumun kortikosteroide bağlı oluşan metabolik abnormallik, hipertansiyon ya da kronik inflamasyona bağlı oluşan vasküler değişikliklerden mi kaynaklanabileceği kesin değildir (29).

Sistemik lupus eritematozusta başlıca immünolojik bozukluk otoantikor üretimidir. Antikorlar arasında en sık görülen antinükleer antikorlardır (ANA) (30). SLE’de mevcut olan otoantikorlar ve klinik özellikleri Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2. Otoantikorlar ve klinik özellikler (31)

Antikorlar	Sıklık	Klinik ilişki
ANA	>%90	Spesifik değil
Anti-dsDNA	%40-60	Nefrit
Anti-RNP	%30-40	Reynaud, iskelet-kas
Antiribozomal P	%10-20	Difüz MSS, psikoz, majör depresyon
Anti-SSA/Ro	%30-45	Kuru göz-ağız, subakut kutanöz lupus, neonatal lupus, fotosensitivite
Anti-SSB/Lo	%10-15	Kuru göz-ağız, subakut kutanöz lupus, neonatal lupus, fotosensitivite
Antifosfolipid	%30	Pıhtılaşma bozuklukları

MSS: Merkezi sinir sistemi

Klinik Özellikler

Sistemik lupus eritematozus, çeşitli özgün olmayan özellikler gösterir. Bunlar arasında letarji, aktif hastalığı olan SLE’lilerde hemen daima gözlenir.

Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Kas-iskelet sistemi tutulumu SLE'li hastaların %53-95'inde görülür. Artralji hastaların yaklaşık %90'ında gözlenir. Eklem tutulumu eroziv olmayan, deformasyona neden olmayan artropati olarak tanımlanır. Hastanın semptomları sinovitin derecesinden bağımsız olarak görülmektedir (2). Hastaların %5-10 kadarında ağır ve klinik olarak aşikar artritis ve eklem deformitesi görülebilir (32). Ellerdeki bu deformitelere *Jaccoud* artropatisi adı verilir. Sinoviyal sıvı incelemesinde düşük beyaz küre sayısı (3000 hücre/mm³ altında) gözlenir. Tenosinovitis SLE'de erken bir bulgu olarak görülebilir.

Diğer ve daha az sıklıkla gözlenen bulguları; subkutan nodüller, kalsinozis, kondrit ve avasküler nekrozdur.

Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda %60'a varan sıklıkta miyalji, kas güçsüzlüğü, ve hassasiyet bildirilmiş olup gerçek bir miyozit bu hastaların ancak %5'inde tespit edilmiştir (33). SLE'de tanımlanan miyopatinin klorokin kullanımına bağlı olabileceği düşünülmektedir. İmmünglobulin birikimi lupuslu hastaların kaslarında da sıklıkla gözlenmektedir (34).

Dermatolojik Bulgular

Kelebek tarzındaki raş, SLE'li hastaların 3'te birinde görülür. SLE'de dermatolojik tutulumun bir çok tipi vardır (35). Bunlar arasında makülopapüler raşlar ve diskoid lezyonlar, splinter hemorajiler, anjionörotik ödem, bukkal ve nazal ülserasyonlar, tırnak diplerinde dilate damarlar, büllöz lezyonlar yer alır. Alopesi sıklıkla diffüzdür ama skar bırakmaz. SLE dermatolojik bulguları arasında ayrıca diffüz hiperpigmentasyon ve lupus pannikülitisi yer alır. SLE pannikülitisi relapslarla seyreden, nodüler, süpuratif olmayan lezyonlardır ve bir tür lipoatrofidir. SLE'nin bir varyantı da subakut kutanöz lupus eritematozudur. Anüler ve papuloskuamöz olmak üzere iki tipi olduğu ve bu tablonun anti-Ro antikörleri ve HLA DR3 ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Son çalışmalara göre subakut kutanöz lupus daha nadir görülmekte ve kolayca tedavi edilebilmektedir (36).

Perikardiyal Hastalık

Sistemik lupus eritematozus seyrinde görülen kalp tutulumunun en sık görülen bileşeni perikardiyal tutulumdur. Mandell (37), sistemik lupus eritematozus kliniğinde görülen kalp tutulumuna ilişkin yapılmış 22 çalışmayı derlediğinde %29 hastada hastalığın klinik kanıtlarının olduğunu, perikardiyal tutulumun ekokardiyografi ile %37 ve otopsi sonucunda

ise %66 hastada tespit edildiğini bildirmiştir. T dalga değişikliği %75 oranı ile elektrokardiyografik olarak görülebilen patolojilerden en belirgin olanıdır.

Miyokardiyal Hastalık

Sistemik lupus eritematozusta miyokardiyal tutulum perikardiyal hastalığa göre daha az sıklıkta görülür. SLE’de myokardiyal hastalık sıklığı % 15’tir. Taşikardi, konjestif kalp yetmezliği bulguları, elektrokardiyografide PR aralığında uzama görülebilir.

Ekokardiyografik çalışmalar generalize SLE aktivitesinde alevlenmeler ile paralel olarak miyokardiyal fonksiyonun da bozulduğunu göstermektedir.

Kapaklar

İleti defektleri ve ritm bozuklukları görülme oranı SLE hastalarında %10’dur. 132 hastada prospektif olarak ekokardiyografik inceleme ile yapılan bir çalışmada valvüler lezyonların prevalansı %22,7 bulunmuştur (38). Bu lezyonların en sık mitral ve aort kapaklarının kenarlarına komşu olarak yerleştiği görülmektedir. Yine aynı çalışmada kapak vejetasyonlarının antifosfolipid antikorları ile ilişkisi gösterilmiştir. Leung ve ark. (39) yaptığı benzer çalışma sonucunda antifosfolipid antikorları ile kapak bozuklukları ve izole sol ventrikül disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu göstermiştir.

Pulmoner Hastalık

Sistemik lupus eritematozusta en sık görülen pulmoner klinik özellik plöreziiden dolayı ağrıdır ve %50 hastada gözlenmiştir. Sistemik lupus eritematozus hastalarında parankimal tutulum %18 sıklıkta bildirilmiştir (40). Pulmoner bulgular arasında interstisyel fibrozis, pulmoner vaskülit ve intestinal pnömonitis yer alır. Gerçek bir lupus pnömonitisi tanımlanmış olmakla birlikte nadirdir (%2’den az) (41). SLE seyrinde %10 hastada trombofilebit ve/veya pulmoner emboli gözlenmiştir.

Böbrek Tutulumu

Yayınlanan serilerde SLE’li hastalarda ölümün en sık nedeni olarak böbrek hastalığı gösterilmiştir. Böbrek tutulumunda; IgM, IgG, IgA ve kompleman parçaları içeren immün birikimler ile mezengial hücre ve matrikste inflamasyon, hücre proliferasyonu ve bazal membran abnormallikleri patolojinin oluşmasında rol oynar. 2003 yılında Uluslararası

Nefroloji/Renal Patoloji Birliği tarafından yeni lupus nefriti sınıflandırması yayınlanmıştır. Yeni sınıflandırma Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. 2003 ISN / RPS klasifikasyonu (42)

Klas I: Minimal Mezangial Lupus Nefriti
IM: glomerüller normal,
IFM: mezangial immün depozitler
Klas II: Mezangial Proliferatif Lupus Nefriti
Mezangial hiperselülarite ± mezangial matriks artışı + mezangial immün depozitler
Klas III: Fokal Lupus Nefriti
Klas III (A) Aktif lezyonlar: Fokal Proliferatif LN
Klas III (A/C) Aktif ve kronik lezyonlar: Fokal Proliferatif ve Sklerozan LN
Klas III (C) Skarlı kronik inaktif lezyonlar: Fokal Sklerozan LN
Klas IV: Diffüz Lupus Nefriti
Etkilenen glomerüllerin ≥ 50 'sinde segmental lezyon: IV-S
Etkilenen glomerüllerin ≥ 50 'sinde global lezyon: IV-G
Klas IV-S (A) Aktif lezyonlar: Diffüz Segmental Proliferatif LN
Klas IV-G (A) Aktif lezyonlar: Diffüz Global Proliferatif LN
Klas IV-S (A/C) Aktif ve kronik lezyonlar: Diffüz Segmental Proliferatif ve Sklerozan LN
Klas IV-S (C) Skarlı kronik inaktif lezyonlar: Diffüz Segmental Sklerozan LN
Klas IV-G (C) Skarlı kronik inaktif lezyonlar: Diffüz Global Sklerozan LN
Klas V: Membranöz Lupus Nefriti
Global veya segmental subepitelyal immün depozitler ± mezangial değişiklikler
Klas VI: İleri Sklerozan Lupus Nefriti
≥ 90 glomerülde global skleroz (rezidüel aktivite yok)

LN: Lupus nefriti, IM: Işık mikroskopisi, IFM: İmmünoflوران mikroskopisi

Merkezi Sinir Sistemi/Serebral Tutulum

Migren, SLE'li hastalarının %40'ında gözlenmiştir. %5 hastada ise başlangıç kliniği olarak grand mal tipte nöbetler bildirilmiş ve genel sıklığı %20 olarak belirtilmiştir.

Genel görüş serebrospinal sıvı incelemelerinin serebral tutulum tanısında yararlı olmadığı yönündedir. Anti-Sm, anti nöronal, anti lenfotoksik ve anti ribozomal P antikorları SLE'de sinir sistemi tutulumu ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte beyinde infarktüs görüldüğünde antifosfolipid antikorlar taranmalıdır. Oküler lezyonlar da SLE kliniğinde görülebilmektedir. Bunlar arasında konjunktivit, episklerit ve sitoid cisimler yer alır. Buna ek

olarak retinal kanama ve zaman zaman papilödem ve maküler dejenerasyon tanımlanmıştır (14). Yaklaşık %10 hastada SLE seyrinde periferik nöropati gözlenir.

Psikiyatrik tutulum

Sistemik lupus eritematozus hastalarında yaklaşık %70 oranında görülen psikiyatrik bozukluklar içerisinde depresyon ve anksiyete, emosyonel labilite, kişilik değişikliği, yargılamada bozukluk yer almaktadır. Steroid kullanımının da geçmişte psikoza katkıda bulunduğu belirtilse de yapılan yeni çalışmalarda bu etkinin minimal olduğu gösterilmiştir (14).

Hematopoetik Tutulum

Sistemik lupus eritematozusta hastalarının %70'inde normokrom normositik “kronik hastalık anemisi” görülür. Coombs pozitif hemolitik anemi tüm hastaların %10'unda gözlenir. Daha az sıklık ile mikroanjiopatik hemolitik anemi ve yaygın damar içi pıhtılaşma bildirilmiştir (43).

Lökopeni ($<4000/\text{mm}^3$) ve lenfopeni ($<1000/\text{mm}^3$), SLE seyrinde gözlenen en sık beyaz hücre seri patolojileridir. Lökopeni oranı yaklaşık %45-65 ve lenfopeni oranı yaklaşık %80 olarak gözlemlenmiştir. SLE'li hastalarda çoğu seride yaklaşık %20 sıklıkta kronik trombositopeni ($100.000/\text{mm}^3$) gözlenmiştir.

Gastrointestinal sistem ve karaciğer tutulumu

Periton SLE tutulumu açısından en az etkilenen serozal yüzeydir.

Göz tutulumu

Sistemik lupus eritematozusta en sık görülen lezyon, patognomonik olmayan ve lokal iskemi sonucu oluşan retinal lezyonlardır. Üveit ve sklerit nadir görülür. Sık görülmesine de SLE'de kullanılan antimalaryal ilaçlara bağlı oluşan retinal hasar, hastalığın doğal seyrinde görülen retinal hasardan daha çok karşımıza çıkar (31).

Sistemik lupus eritematozus ve gebelik

Sağlıklı kadınlar ile karşılaştırıldığında; SLE'li kadınlarda spontan düşük, intrauterin fetal kayıplar ve prematür doğumlarda artış görülmektedir (31).

Hastalık seyri açısından yapılan ve SLE’li gebe ve gebe olmayan kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalık alevlenme oranları benzer bulunmuştur (44). Genel olarak tüm SLE ile ilişkili olabilecek bulgular göz önüne alındığında gebelikte hastalık alevlenmesi %25 oranındadır ancak sadece SLE spesifik bulgular değerlendirildiğinde hastalık alevlenme oranı %13 oranında bulunmaktadır (45).

Gebe SLE’li hastalarda hipertansiyon varlığında özellikle üçüncü trimester gebelerinde preeklampsi ayırıcı tanıda yer almalıdır. SLE alevlenmesinde alternatif kompleman yolu aktivasyonu CH50 düşüşü ile seyreder ve laboratuvar düzeyi lupus nefriti ile preeklampsi ayırıcı tanısında önemlidir (46).

Fetus açısından bakıldığında annede lupus nefriti olması, antifosfolipid ve anti-Ro, anti-La antikorları bulunması; düşük, erken doğum, intrauterin büyüme geriliği, fetal kalp bloğu riskini artırmaktadır (2).

Antifosfolipid antikor sendromu

Antifosfolipid antikorları pıhtılaşma riski ile ilişkilidir. Klinik yansıması olarak venöz/arteryel trombozlar ve plasental yetmezlik sonucu tekrarlayan fetal kayıplar görülür. SLE’li hastalarda sekonder antifosfolipid sendromu çerçevesinde bu antikorlar görülebilir (47, 48). En iyi tanımlanmış antijenik hedef beta2-glikoprotein I (beta 2GPI)’dir (49).

İlaça bağlı lupus

İlaça bağlı lupus (drug-related lupus) terimi, ilaç kullanımı sonrası lupus benzeri sendrom oluşması için kullanılır. Hastaların bu tanıyı alabilmesi için ANA pozitifliği olması gerekir. DNA ve histonlara karşı gelişen antinükleer antikorlar görülür (31).

Sistemik Lupus Eritematozus Tedavi Seçenekleri

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ)

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, sistemik lupus hastalarında artrit, kas ağrıları, serözit, baş ağrısı varlığında ve ağrı kesici olarak kullanılır.

Kortikosteroidler

Mukokütanöz lezyonların lokal tedavisinde topikal kortikosteroidler kullanılabilir. Kutanöz hastalık, artrit ve serözit gibi hafif-orta dereceli hastalık bulguları varlığında 5-30 mg/gün prednizolon eş değeri sistemik kortikosteroid verilebilir. Nefrit, pnömonit,

hematolojik bulgular, MSS hastalığı ve sistemik vaskülit gibi ciddi hastalık bulguları varlığında ise 1-2 mg/kg/gün oral ya da parenteral kortikosteroid verilir.

Antimalaryal ilaçlar

Sistemik lupus eritematozus tedavisinde en geniş geçmişe sahip olan ilaçlar antimalaryalardır. Amerika Birleşik Devletleri’de en sık tercih edilen antimalaryal grubu ilaç hidroksiklorokindir. Yapılan bir çalışmada hidroksiklorokin tedavisi kesilen hastalarda tedaviye devam eden hastalar ile karşılaştırıldığında 2.5 kat daha sık hastalık alevlenmesi görülmüştür (50). Sigara içiminin antimalaryal ilaç yanıtını etkilediğini belirten yayınlar mevcuttur (51).

Antimalaryal ilaç kullanan hastaların 6-12 ay aralıklarla oftalmolojik muayene olmaları önerilmektedir. Hidroksiklorokin hipoglisemik etkisi bulunmaktadır. Tip 2 diyabeti olan hastalarda glisemik kontrolde gelişme sağlayabilmektedir (52).

Azatioprin

Steroidden kaçınılan, hafif ve orta hastalık aktivitesi olan hastalarda sıklıkla kullanılır. Ayrıca lupus nefriti gibi organ tutulumu olan hastalarda idame tedavisinde kullanılabilir.

Azatioprinin başlıca yan etkisi özellikle TPMT (thiopurine methyltransferase) enzim eksikliği olan hastalarda pansitopeni ile kendini gösteren akut myelotoksisitedir.

Siklosporin

Sistemik lupus eritematozusun B hücre tabanlı otoimmüniteden kaynaklandığı düşünülse de T hücrelerin de primer rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan hayvan çalışmalarında CD4+T hücre azalmasının hastalık başlamasını önlediği ve timusu olmayan farelerde SLE gelişmediği görülmüştür (53, 54). Siklosporin T lenfosit proliferasyonunu ve T hücre tabanlı cevabı inhibe eder; kortikosteroid dozunun azaltılmasını ve hastalık aktivasyonun iyileşmesini, proteinüri, lökopeni, trombositopeni ve kompleman düzeylerinde toparlama sağlar (55).

Siklofosfamid

Siklofosfamid, SLE’de lupus nefritinde, MSS hastalığında, pulmoner hemorajide ve sistemik vaskülitte bir tedavi seçeneğidir. 1986’da NIH (National Institutes of Health)

tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçları neticesinde difüz proliferatif glomerulonefriti olan hastalarda altın standart tedavi olarak yerini almıştır (56).

Danazol

Zayıf bir androjen olan danazolün özellikle trombositopeni ve hemolitik anemi gibi otoimmün sitopenilerde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (57).

Intravenöz immünglobulin (IVIG)

Intravenöz immünglobulinin; Fc reseptör blokajı, kompleman inhibisyonu ve T hücre/B hücre fonksiyonlarının immünmodülasyonunu sağlayarak etki ettiği düşünülmektedir. Ancak antifosfolipid sendromu gibi hiperkoagülabilesi olan hastalarda tromboemboli riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (58).

Plazmaferez

Sistemik lupus eritematozus seyrinde oluşan trombotik trombositopenik purpura, katastrofik antifosfolipid sendromu, pulmoner hemoraji, kriyoglobulinemi ve hiperviskozite sendromunda plazmaferez endikedir.

Renal diyaliz ve transplantasyon

Renal diyaliz ve transplantasyon yapılması ile SLE'li hastalarda yaşam süresi uzayabilmektedir. Transplant yapılan SLE'li hastalarda uzun dönem renal graft yaşam süresi SLE'li olmayan hastalar ile benzer bulunmuştur (59). Lupus nefritinin transplante olan böbrekte tekrarlama riski %2 ile %30 arasındadır (60).

Güncel tedaviler

Sistemik lupus eritematozus tedavisinde yeni tedavi yaklaşımları; B hücrelerin azaltılması, B hücre yaşam süresinin kısaltılması, tetikleyici etkileşimlerin inhibisyonu ve sitokin blojakını hedef almaktadır.

Ritüksimab ve epratuzumab, B hücre yüzeyindeki özel bir antijeni tanıyarak B hücre azalmasına neden olan iki antikör yapısındaki ajandır. Moleküllerin SLE'deki kullanımı hakkında çalışmalar devam etmektedir.

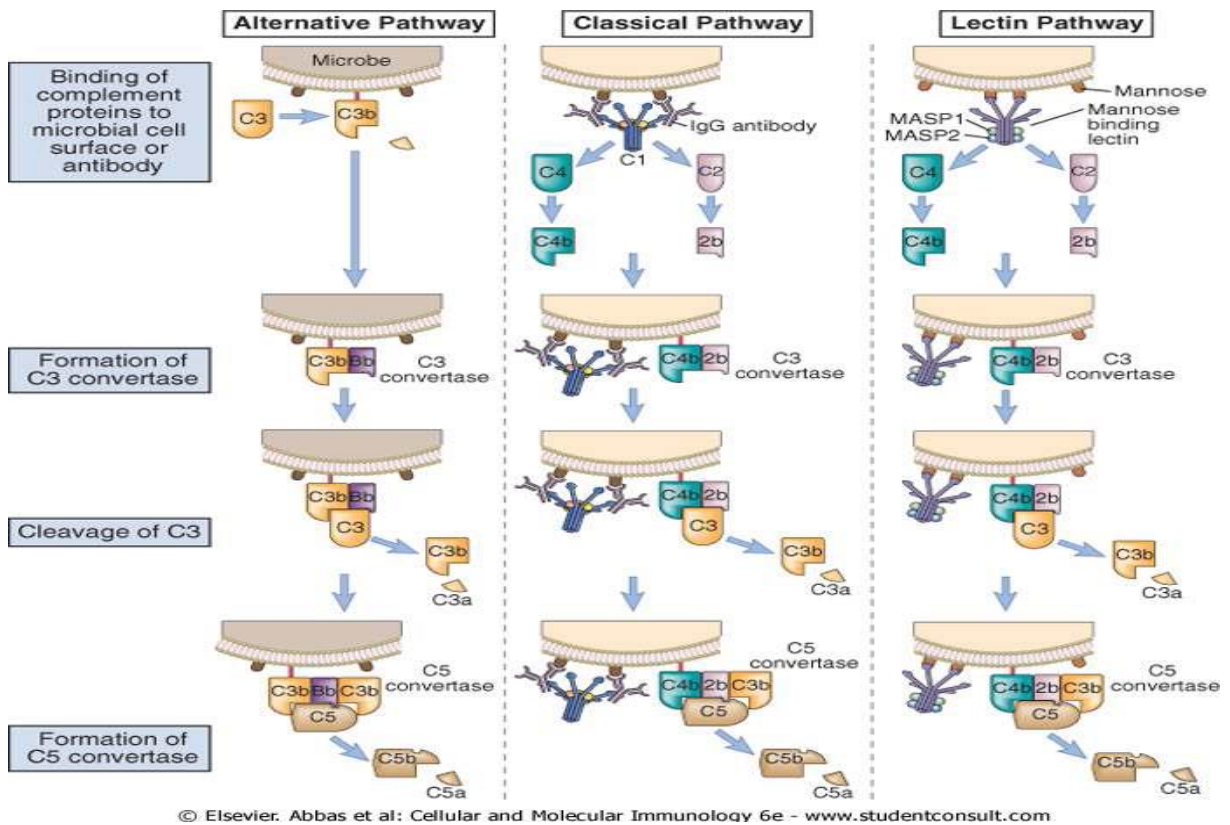
B hücre yaşamı ve matürasyonunda önemli rolü olan BAFF/BlyS'ı hedef alan bir monoklonal antikor yapısındaki ajan olan belimumabın standard tedavi altında aktif hastalığı veya otoantikor pozitifliği olan SLE'li hastalarda kullanılabileceği belirtilmiştir (61).

Psöriatik artrit ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan TNF- α inhibitörlerinden infliximab ile SLE'li hastalarda yapılan bir çalışmada anti-dsDNA düzeyinde artış görülmekle birlikte refrakter nefriti olan hastalarda iyileşme gözlenmiştir (62). Ancak SLE'de tedavi seçenekleri arasında yerini alması için çalışmalara ihtiyaç vardır.

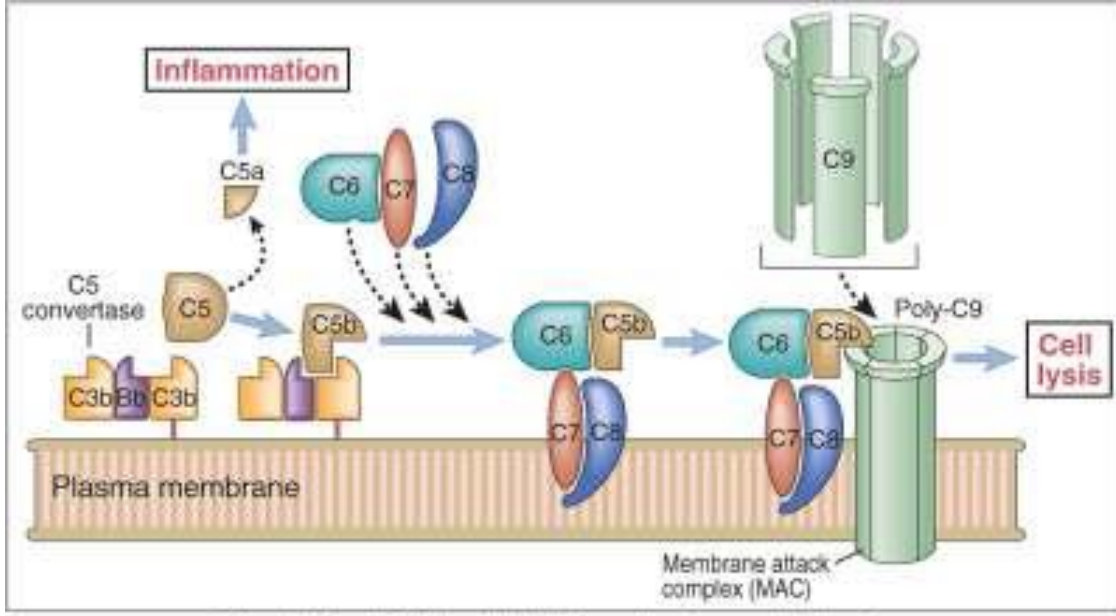
IL-10, SLE patogenezinde yer alan bir sitokindir. Yapılan bir çalışmada IL-10 antikorları verilen SLE'li hastalarda cilt ve eklem bulgularında iyileşme gözlenmiştir (63). SLE'de güncel tedavi yaklaşımlarına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

KOMPLEMAN SİSTEMİ

Kompleman sistemi; klasik, alternatif ve mannan bağlayıcı lektin yolları olmak üzere üç yolak tarafından aktive edilir. Her üç yol da kompleman sisteminin merkezi elemanı olan C3 yıkımına neden olur (Şekil 1). Son basamakta membran atak kompleksi oluşarak hücrenin lizisi sağlanır (Şekil 2) (64).



Şekil 1. Kompleman sistemi ve düzenlenmesi (64).



(5) Flisberg, Åkhsac et al; Cellular and Molecular Immunology, 66 - www.eurjimmunit.com

Şekil 2. Membran atak kompleksi ve düzenlenmesi (64).

Klasik yol:

Klasik yolda antijen-antikor oluşumu C1'i uyarır. C1 kompleksi; C1q, C1r ve C1s'ten oluşur. C1q'nun antijen-antikor kompleksinin Fc kısmına bağlanmasıyla birlikte C1s ve C1r aktive olur. C1s sonrasında C4 ve C2 ile etkileşmesi sonucu C4bC2a (C3 konvertazı) oluşur. C4bC2a ise C3'ün C3a ve C3b dönüşümünü sağlar. C3b fagositler için opsonin görevi mevcuttur. Aynı zamanda C3b, C3 konvertazlar ile kompleks oluşturarak C5 konvertazların (C4bC2aC3b ve C3bBbC3b) oluşmasını sağlar. C5 konvertazları C5 ile etkileşerek C5a ve C5b oluşmasını sağlar. C5b'ye C6 ve C7'nin bağlanması ile C5bC6C7 oluşur. Son olarak C8 ve C9'un multipl proteinlerinin bu moleküle bağlanması ile membran atak kompleksi (MAK; C5b-9) oluşur. MAK hücre zarında porlar meydana getirerek hücre lizisine neden olur. Buna ek olarak pentraksin (PTX) adı verilen proteinler patojenleri tanıyarak aracılıksız C1q'ya bağlanarak bu patojenleri elimine edebilir (65, 66).

Klasik yolağında aktivasyon, immün komplekslerin oluşumu ile başlar. Bununla birlikte ürat kristalleri, ribonükleik asit, denatüre deoksiribonükleik asit (DNA), bazı polianyonlar, bakteri endotoksini, eş-molar heparin: protamin gibi immünolojik olmayan aktivatörler de bulunmaktadır (67).

Alternatif yol:

Alternatif yolun özel bir başlatıcıya ihtiyacı yoktur. Yabancı yüzeylerdeki karbonhidratlar, lipidler ve proteinler ile karşılaşınca aktive olur. Bakterilere karşı savunmada

ilk sırada yer alır ve henüz antikor oluşumu için yeterli zamanın olmadığı dönemde devreye girer (68).

C3 kompleman sisteminin en önemli üyesidir. Klasik ve alternatif yolun birleştiği noktada yer alarak hem klasik hem de alternative yolun aktifleştirilmesini sağlar. Dolaşımdaki C3; proteolitik enzimlerin etkisi ile C3a ve C3b'ye ayrılmakta, ancak faktör I ve H etkisi ile sürekli olarak inaktivasyonu sağlanarak düşük düzeyde tutulmaktadır. Patojen mikroorganizmaların polisakkarid ve lipopolisakkaridleri varlığında C3b, faktör B ve D ile etkileşime girer. Faktör B isimli protein, dolaşımda devamlı olarak hidrolize uğrayarak farklı bir konformasyona çevrilen C3 (C3H₂O)'e bağlanır. C3bB kompleksi C1 benzeri ve plazmada aktif halde bulunan serin proteaz olan faktör D'ye bağlanır. Bu bağlanma sonucu faktör B bölünerek ayrılır ve geride kalan C3bBb kompleksi, alternatif yolda C3 konvertaz etkinliği ile karşımıza çıkar. Properdin, bu konvertaza bağlanıp onu stabilize ederek kompleman kaskadının devamını sağlar. Son olarak C3b'nin C3bBb kompleksine katılmasıyla alternatif yolaktaki C5 konvertaz (C3bBbC3b) oluşur. Sonrasında olaylar dizisi klasik yolakta tanımlanan ortak yolak etkinleşmesindeki gibi gelişir.

Lektin yolu:

Lektinler karbonhidrat bağlayan proteinler olarak doğal immunité ve romatolojik hastalıklarda önemli rol oynarlar (69). Mannoza bağlayıcı lektin (MBL) karaciğerde sentezlenen ve virus, bakteri gibi yabancı patojenlerdeki tekrarlayan mannozlara veya diğer oligosakkaridlere bağlanan bir akut faz proteindir (70). Bununla birlikte lektin yolağı, romatoid artritli hastaların IgG antikoruna üzerinde olan agalaktozil karbonhidratlar tarafından ve iskemi sonucu endotel hücrelerde ortaya çıkan protein sitokeratin tarafından da aktive edilebilir (71).

Mannoza bağlayıcı lektin üç benzer polipeptidin trimerinden oluşur ve C1q homologudur; yani yapısal ve fonksiyonel olarak benzerdir. Fagositler, trombositler ve endotel hücrelerde aynı reseptörleri paylaşırlar (72, 73). C1q'nun IgG' nin Fc kısmına bağlanması gibi, MBL karbonhidrat yapılarına bağlanır ve C1r ve C1s'in benzeri olan serin proteazların aktivasyonunu sağlar. Bu serin proteazlar mannan ilişkili serin proteazlar (MASP) adını alır. Yapısal olarak ilişkili 4 MASP vardır. MASP2, C1s gibi C3b ve membran atak kompleksi oluşumuna neden olur.

Yukarıdaki 3 yola ek olarak nötrofil ve makrofajlardan salınan proteazlar da (kallikrein, plazmin ve faktör XIIa (Hageman faktör) gibi) komplemanı aktive edebilir (74).

Kompleman sistem düzenleyici proteinler

İnsan kompleman sistemi 30 farklı glikoproteinden oluşur; bunlardan 20'si plazmada işlev görürken 10'u regülatör ya da hücre zarında reseptör olarak görev yapar. Regülatuar proteinler kompleman kaplı partiküllerin temizlenmesinde ve vücut hücrelerinin hasardan korunmasında rol oynar (75).

1-Sıvı faz regülatörleri

Bu fazdaki düzenlemede rol alan en önemli proteinler; C1 inhibitor (C1 INH), C4b-binding protein (C4bp), faktör H, clusterin (apo-J) and S protein (vitronectin)'dir.

Kompleman sisteminde C1 INH, C1r ve C1s'i inhibe ederek C1qrs kompleksinin otreaktivasyonunu engeller. C4b-binding protein (C4bp) ise klasik yolda C3 konvertazı olan C4b2a'nın inhibitörü olarak görev yapar (76). C4bp'nin alternatif yoldaki analogu Faktör-H'tır (b1H-globulin). Faktör-H, alternative yoldaki C3 konvertaz enzimi olan C3bBb' nin inhibitörüdür (77). C3b'ye bağlanmak için Faktör B ile yarışır. Faktör-H ayrıca Bb'nin C3bBb'den ayrılmasını sağlar (yıkım-hızlandırıcı aktivite). Bir diğer mekanizma olarak da C3b'nin iC3b'ye yıkımında görevli olan Faktör-I kofaktörü olarak görev alır. Bir diğer regülatuar protein olan clusterin ve S protein, birbirine benzer etki ile terminal kompleman komplekslerine bağlanarak onların hücre zarına girişini engeller (75).

2-Membran regülatörleri

Komplemanın membran regülatuar proteinlerini dört molekül oluşturur. Bunlardan üçü; C3b reseptörü (CR1, CD35), membran kofaktör protein (MCP, CD46) ve yıkım-hızlandırıcı faktör (Decay-accelerating factor, DAF, CD55) olup C3/C5 konvertaz inhibitörü olarak görev yaparlar. Protektin (CD59) ise membrane atak kompleksinin inhibitörüdür. CR1 hem klasik hem alternatif yolda C3/C5 konvertazla yıkım-hızlandırıcı aktiviteye sahiptir (78).

Membran kofaktör protein, C3b'ye bağlanır ve Faktör I ile gerçekleşen C3b yıkımında kofaktör görevi yapar (79). DAF, klasik ve alternative yolda C3/C5 konvertaz enzimlerine bağlanır ve onların ayrılmalarını sağlar (80). Yapılan çalışmalarda bazı malign tümörlerde DAF ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (81). Genel olarak DAF ekspresyonu; opsonizasyonu, kompleman anafatoksinlerinin salınmasını ve kompleman lizisini engelleyerek inflamatuvar süreci ve doku harabiyetini azaltır. Protectin bir diğer adı ile CD59, C5b-8 kompleksine bağlanarak C9 girişini ve polimerik C9 kompleks oluşumunu engeller ve böylece membrane atak kompleksinin final basamaklarını inhibe eder (82).

Kalıtsal C1 INH eksikliğinde hereditör anjioödem görülürken, son yıllarda Faktör H eksikliği ya da disfonksiyonunun membranoproliferatif glomerulonefrit Tip II (MPGN Tip II) 'ye yol açabileceği gösterilmiştir. Kompleman regülatuarlarından CD 59 ve DAF eksikliğinde ise paroksizmal noktürnal hemoglobüni karşımıza çıkmaktadır (83, 84).

KOMPLEMAN SİSTEMİ VE SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Klasik yola ait kompleman eksiklikleri SLE ve SLE benzeri otoimmün tabloların oluşması ile ilişkilidir. C1q ve C1 r/C1s eksikliği olan hastaların %90'ında SLE benzeri hastalık gelişmektedir. C4A gen delesyonunun da SLE ile kuvvetli ilişkili olduğu saptanmıştır (85).

C1q, C1r/C1s ya da C4 eksikliği olan SLE hastalarında hastalık daha erken yaşlarda başlar ve erkek/kadın oranı eşittir. Hastalık multiorgan tutulumu ile seyreder ve %30'una glomerulonefrit eşlik eder. C2D eksikliği olan hastalarda ise kadın/erkek oranı yaklaşık 7/1'dir ve hastalık daha geç yaşta başlar. İsveç'te yapılan ve C2D eksikliği olan 40 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada hastalarda ANA prevalansı düşük bulunmuş ancak SLE ile açıklanamayan kardiyovasküler hastalık oranı yüksek görülmüştür (86). C3 eksikliğinde ise tekrarlayan enfeksiyonlar ve glomerulonefrit gibi muhtemel enfeksiyon zemini olan immün kompleks bulguları görülmektedir (87). Genetik olarak tanımlanmış CR1 ve CR2 eksikliği hayvan modellerinde SLE ile ilişkili bulunmuştur. Ancak SLE'li insanlarda CR1 eksikliği çoğunluklar edinseldir ve primer genetik defekt değildir (88).

Kompleman sistemi; aktif hastalığı olan SLE'li hastaların etkilenen organlarında kompleman ve immünglobulin birikimi bulunması ve kompleman bileşimi düzeylerinde azalma izlenmesi ışığında SLE patogenezinde yer alır. Bu ilişkinin SLE'de immün komplekslerin yeterli düzeyde ele alınamaması sonucu olduğu hipotezi mevcuttur (89). Başka bir hipoteze göre ise kompleman eksikliklerinde normal B hücre toleransı olmamaktadır (90). Bir diğer olasılık ise kompleman sisteminin SLE patogenezinde rol oynayan sitokinlerin üretilmesinde sahip olduğu görevdir. SLE patogenezinde tip 1 interferon gibi sitokinlerin anahtar rol oynadığı gösterilmiştir (91).

Kompleman ilişkili hasardan kendini korumak için hücreler birçok regülatuar protein üretir. Ancak membran atak kompleksi (C5b-9) ve lökositler üzerindeki kompleman reseptörlerine bağlanarak hücre aktivasyonuna neden olan C4b ve C3b bağlanması ile lökositler aktive olur. Daha da fazlası C5a ve C3a kemotaktik ve anafilaktik etkiye sahiptir.

Böbrek ve akciğerde C5b-9 birikimi sonrası prostoglandin ve proinflamatuvar sitokin salınmasıyla doku hasarının olduğu bildirilmiştir (92).

Kompleman bileşenleri otoantikor cevabının hedefi de olabilmektedir. Otoantikorlar; bileşenlere, konvertaz komplekslerine, kompleman düzenleyici proteinlere ve kompleman reseptörlerine karşı gelişebilmektedir. SLE'li hastalarda klasik yola ait bileşenlere karşı otoantikorlar sıklıkla görülmektedir. Anti-C1q otoantikorları SLE'li hastaların %30-40'ında ve hipokomplementemik ürtiker vaskülit sendromu (HUVS) olan hastaların hemen hepsinde görülmektedir. Anti C1q otoantikoru olan SLE'li hastaların çoğunda WHO class III-IV glomerulonefrit gelişmektedir. C3 ve C4 nefritik faktörleri IGG tipi otoantikorlar olup alternatif yol C3 konvertazı ve bir miktar da klasik yol C3 konvertazı stabilize eder. Bu antikorlar SLE'li hastalarda bulunabilir ve renal tutulumla ilgili olarak kötü prognoz ile ilişkilidir (93). Ayrıca düşük C1q düzeyinin WHO class III-IV proliferatif glomerulonefrit ile ilişkili olduğu ve hastalık alevlenme klinik bulguları oluşması öncesinde C1q düzeylerinde düşüş olduğu gösterilmiştir.

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSTA TİP 1 İNTERFERON

Tip 1 IFN ilk olarak yaklaşık 50 yıl önce viral enfeksiyonlara karşı oluşan yanıt çerçevesinde tanımlanmıştır (94). Tip 1 IFN ailesi üyelerinden en iyi tanımlanan ve en çok bulunan tipler: IFN- α ve IFN- β 'dir (95). Tip I IFN'lar insanda kromozom 9 üzerindeki, genler tarafından kodlanır (96). Tip 1 IFN transmembran ve sitozolik reseptörlerin uyarılması sonucu hemen tüm vücut hücrelerinde üretilebilir. Çoğu hücrede tip 1 IFN cevabı; virüsleri, vücuda giren yabancı organizmaları ve özellikle çift zincirli RNA başta olmak üzere otolog nükleik asitleri tanıyan sitozolik reseptörlerin aktivasyonu sonucu oluşur. RNA helikaz retinoik asit-indüklenebilir geni I (RIG-I) ve melanoma farklılaşması ilişkili gen 5; tip 1 IFN salgılanmasında rol oynayan başlıca etkenlerdir (97). IFN'ların hücrede etkisini gösterebilmesi için hücre yüzeyinde bulunan reseptörlere bağlanması ve ardından sinyal ileti sistemlerinin aktiflenmesi gerekmektedir. IFN'lar reseptörlerine bağlandıktan sonra tirozin kinazlar aktiflenir ve tirozin kinazlar Janus aktivated kinaz (JAK) denen kinazlarla etkileşime girerek hücredeki etkilerini birlikte çalışarak ortaya çıkarırlar. Sonuçta IFN'lara özel biyolojik yanıt oluşur (98).

Sistemik lupus eritematozuslu hastaların serumlarında tip 1 IFN düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. RNA ve DNA içeren antijen-antikor komplekslerinin dentritik hücreleri ve B hücrelerini TLR7/8 ve 9 aracılığıyla uyardığı, IFN ve otoantikor oluşumuna neden

olduğu gösterilmiştir. IFN- α , granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör ile birlikte monositlerin dentritik hücre haline gelmesine yol açar. Buna göre SLE’de dentritik hücre oluşması IFN- α varlığına bağlıdır ve hastalık aktivitesi ile koreledir (99).

Sistemik lupus eritematozus benzeri fare modellerinde vücuttaki B hücre tolerans gelişimi kontrol noktalarında değişimler görülebilmekte ve bu durum da otoreaktif kolonilerin periferik dolaşımında var olmasına neden olabilmektedir. Tip 1 IFN ve onun tarafından stimüle edilen dentritik hücrelerin bu otoantikor sentezleyen plazma hücrelerinin sağ kalımına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tip 1 IFN, dentritik hücreler üzerinden sağlanan bu indirek etkisine ek olarak CD4+ ve CD8+ hücrelerin çoğalmasına ve sağ kalımına yardımcı olur ve B hücrelerin plazma hücrelerine dönüşümünü direk etkiler. Klinik olarak yansıma görülme de sonuçta apoptotik hücreler ve nükleik asit içeren immün kompleksler oluşur. Kalıntıların dentritik hücreler tarafından yakalanmasıyla otoimmün reaksiyon ilerler ve hastalık bulguları ortaya çıkmaya başlar (9).

BAFF (B cell-activating factor)

BAFF (B-cell-activating factor) ve APRIL (a proliferation-inducing ligand); hematopoetik ve stromal hücrelerden de olmak üzere bir çok hücre tarafından sentezlenebilirler. SLE gibi otoimmün hastalığı olan hastalarda BAFF ve homoloğu olan APRIL serum değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür (100). SLE’de otoreaktif B hücreler TLR aktive eden apoptotic materyal ve nükleik asit içeren immün kompleksleri içlerine alarak TACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor) ekspresyonunu artırır (101). Yüksek BAFF serum düzeyleri, nükleik asitleri tanıyan otoreaktif hücrelerin değişimini ve sağ kalımını destekler. Bazı SLE’li hastalarda serum BAFF düzeyinde 2-5 kat artış görülmektedir. Yapılan hayvan deneyi çalışmalarında BAFF inhibisyonunun hastalığı önlenmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir (102).

CXCL10

CXCL-10 bir diğer adı ile IP 10 (IFN- γ induced protein 10), CXC kemokin ailesi üyesidir ve etkisini CXCR 3 reseptörüne bağlanarak gösterir. Anjiostatik etkisi mevcuttur (103). Sitokinlerin etkisiyle T lenfosit, nötrofil, monosit, splenosit, endotelial hücreler, fibroblast, keratinosit, tiroisit gibi bir çok hücreden CXCL 10 salgılanabilir. SLE’de periferik kan lenfositleri çoğunlukla Th2 benzeri yapıdadır ancak Th1 hücreleri ve IFN- γ ‘nın SLE gelişimde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (104, 105). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda SLE

ile ilişkili cilt hasarında yer alan CD4+ ve CD8+ T hücrelerinde CXCR3 ekspresyonu olduğu ve CXCR3 aktive eden kemokinlerin lokal olarak üretildiği görülmesi; inflamasyon alanında T hücrelerin yapılanması üzerine etkisi olduğunu desteklemektedir (106, 107). SLE'li hastalarda CXCL10 serum düzeyi artmış olarak bulunmaktadır ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (108). Yapılan bir çalışmada SLE böbrek tutulumu ve CXCL 10 arasında olası bir korelasyon bulunduğu gösterilmiştir (109, 110). Ancak CXCL10'nun SLE patogenezindeki esas rolü hala aydınlatılmayı beklemektedir.

C3a/C3a des-arg

C3a; bir çok enfektif ya da immün kompleks hastalıklarını da içeren non enfektif durumlarda lökosit akümüasyonu, vasküler geçirgenlik artışı sağlayarak inflamatuvar cevap oluşmasına katkıda bulunur (111). Kompleman sisteminin aktive olmasıyla oluşan C3a hızlıca serum karboksipeptidaz N aracılığıyla inaktif olarak kabul edilen C3a des-arg formuna dönüştürülür (112). C3a des-arg, C3a'nın C3a reseptörü üzerinden gerçekleştirdiği biyolojik aktivitelere sahip olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda moleküler benzerlikleri nedeniyle doğal öldürücü hücreler, trombositler, fibroblastlar gibi hücrelerde benzer etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (113). Ayrıca C3a des-arg'ın açılasyon uyarıcı özelliği de tanımlanmıştır. Bu özelliği ile insan adiposit ve cilt fibroblastlarında triaçilgliserol sentezini artırır (114). Sepsis gibi inflamatuvar sürecin yer aldığı durumlarda C3a des-arg ve C3a düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (115). Son yıllarda SLE modeli oluşturulmuş fareler (MRL/lpr fareleri) üzerinde yapılan bir çalışmada C3a anaflatoksinin lupus nefritinde önemli rol oynadığı ve C3a reseptör blokajının hastalığın tedavisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (7). Yapılan başka bir çalışmada ise bir kompleman yıkım ürünü olan C3a des-arg düzeyinin aktif SLE'li hastalarda yükseldiği görülmüştür (116).

SDF-1 (Stromal derived factor-1)

SDF-1 (CXCL12); hematopoetik hücrelerin farklılaşması, proliferasyonu ve migrasyonunun regülasyonunda önemli rol oynayan bir kemokindir (117, 118). Fizyolojik etkileri dışında neoplazi, tümör progresyonu ve kronik inflamasyonda rol oynamaktadır. SDF-1 etkisini CXCR4 (CXC chemokine receptor 4) ve son yıllarda tanımlanan CXCR7 (CXC chemokine receptor 7) reseptörlerine bağlanarak gösterir (119). Aktive CXCR4+ T hücrelerin inflamasyon alanına ulaşmasında CXCL12 gereklidir. CXCL12 (SDF-1) ayrıca T hücre

aktivasyonunda kostimülatör olarak görev yapar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda lupus nefritinde hem glomerül hem tübüllerde artmış CXCL12 ekspresyonu saptanmıştır (120).

Ficolin-2

Ficolin ailesi, özellikle asetile ligandlara bağlanmaya karşı spesifik ve benzer yapıları olan multimerik tanıma molekülleridir (121). Ficolin-1 başlıca monosit ve granülositlerden sentezlenir. Normal şartlar altında serumda düşük seviyede bulunur (122). Ficolin-2 karaciğerde sentezlenir ve kanda ortalama 5 µg/ml düzeyinde bulunur (123). Ficolin-3 ise lektin yolundaki tanıma moleküllerinden biridir ve kanda 25µg/ml gibi yüksek bir düzeyde bulunur. Kompleman kaskadının en potent aktivatörü olan ficolindir (124). Yapılan çalışmalarda SLE hastalarında ficolin-1 düzeyi ile SLEDAI arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (8). Japon SLE'li hastalarda yapılan bir çalışmada ise sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında SLE'li hastalarda ficolin-2 düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (125). Ayrıca lupus nefriti olan hastalarda glomerüllerde Ficolin-2 depolanması görülmektedir (126). Yapılan bazı çalışmalarda azalmış ficolin-2 düzeyi, aktif nefrit bulguları ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (8). SLE'li hastalarda Ficolin-3 düzeyleri de artmıştır.

Kompleman faktör Bb (Complement fragments Bb)

Kompleman faktör Bb, alternatif yol aktivasyonu için gerekli olan bir moleküldür. Alternatif yolun aktivasyonu sırasında, Faktör B Patojen yüzeyindeki C3b'ye bağlanır ve Faktör D aracılığıyla Ba ve Bb'ye ayrılır. Sonuçta C3bBb kompleksi oluşur. Properdin C3bBb kompleksine bağlanır ve stabilize eder. Properdin-C3bBb kompleksi bir C3 konvertazdır; C3'ün C3a ve C3b'ye yıkımını sağlar. C3b, properdin tarafından stabilize edilen C3bBb'ye bağlanır ve C5 konvertazı olan C3bBbC3b kompleksi oluşur. C5 konvertaz oluşumu patojen yüzeyinde terminal kompleman bileşenlerinin aktivasyonunu ve sonuç olarak opsonizasyon ve patojen hasarını sağlar (127-129).

Kompleman yıkım ürünlerinin oluşması kompleman aktivasyonun bir kanıtıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda SLE hastalık aktivitesi için de bir gösterge olduğu desteklenmiştir (130). Özellikle lupus nefriti olan hastalarda serum CBb düzeyi aktivite ile ilişkilidir.

LL-37

Antimikrobiyal peptidler bağışıklık sisteminde önemli etkiye sahip moleküllerdir. Memelilerde bulunan iki önemli antimikrobiyal peptid grubu ise defensin ve katelisidindir. LL-37 insanda tanımlanmış tek antimikrobiyal peptid katelisidin ailesi üyesidir (131). LL-37; keratinosit, nötrofil, monosit ve makrofajlarda üretilir. Travma, inflamasyon, enfeksiyon gibi durumlarda ekspresyonunda artış görülür (132). Yapılan çalışmalarda aktif SLE'si olan hastaların özellikle ciltlerinde LL-37 ekspresyonu artmış bulunmuştur (131).



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya; 18-65 yaş arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen, 1997 modifiye edilmiş ACR SLE sınıflaması kriterlerinden en az dördünü karşılamakta olan 94 hasta çalışmaya alındı. 101 sağlıklı kontrol olgusu alındı. SLE ve Sjögren sendromu dışında, romatoid artrit, mikst bağ doku hastalığı gibi diğer romatolojik hastalık tanısı olanlar, bilinen malignitesi olanlar, herhangi bir nedenle kompleman sistemine etki eden ilaç kullanımı olanlar ve IFN tedavisi alanlar çalışmaya alınmadı.

Değerlendirmeye alınan SLE'li hastaların yaş, cins, hastalık süreleri, ilaç kullanımları, hastalıkları ile ilgili diğer bilgiler ve primer hastalık dışındaki bilgiler takip formuna kayıt edildi. Hastaların hastalık aktivitelerinin tespiti için hastalık aktivite skorlaması olarak SLEDAI kullanıldı. Kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri kan alımı sırasında kayıt edildi. SLE tanısıyla Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde rutin takip edilen hastaların klinik özellikleri, ciddi organ tutulumları, tanıdaki laboratuvar değerleri (sedimentasyon, CRP, kan sayımı, idrar tetkiki, ANA, anti-dsDNA, ENA profili, anti-fosfolipid antikorları, kompleman düzeyleri) hastane dosyalarından kaydedildi.

Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivitesi SLEDAI ölçeği kullanılarak değerlendirildi (133). Değerlendirme esnasında SLEDAI skoru >6 olan hastalar aktif SLE olarak tanımlandı. SLE ilişkili hasar skorlaması ise SLICC kriterlerine göre yapıldı (134).

ANA, immünflorasan metod ile değerlendirildi. ANA saptanması için HEp-2 hücre yolağı kullanıldı ve 1/100 üzeri titre pozitif kabul edildi. ENA (Extractable nuclear antigens: Anti-Ro, anti-La, Anti-Sm, anti-RNP, anti-centromere and anti-Scl-70) immunblot tekniği ile saptandı. Anti-ds-DNA saptanmasında ise *Crithidia lucilia* metodu kullanıldı.

Çalışma protokolünün amacı, gereç ve yöntemleri, gönüllü bilgilendirme metninin gözden geçirilmesi sonucunda, Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallarına uygun olarak tasarlandığına ilişkin Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından Şubat 2013 tarihinde etik kurul onay belgesi alındı (Ek 1). Çalışmaya alınan SLE'li hastalar ve kontrol grubundan çalışmaya katıldıklarına dair bilgilendirilerek hazırlanmış formlara yazılı onay alındı. Çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi (TÜBAP 2013/66).

Kan örneklerinin alınması ve saklanması

Kontrol grubundan ve SLE'li hastalardan 12 saat açlık sonrasında antekubital brakial venden 10 ml periferik kan örneği alındı. Kan örnekleri sarı kapaklı biyokimya (antikoagölansız, düz) ve mavi kapaklı sitratlı tüplere konuldu. Hematoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na getirildi. 3000 rpm'de 10 dk süre ile santrifüj edildi. Elde edilen plazma örnekleri -80°C'de saklandı. Çalışmada yer alan sitokin düzeyleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarında ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

Human ficolin 2

Plazma örneklerinde human ficolin 2 seviyesi tayini çift sandviç ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. (Analiz aralığı: 5 ng/ml-600 ng/ml ve katalog numarası: 201-12-0331)

Human Ficolin 2 ELİSA Yöntemi:

- Bütün reaktifler, standartlar ve örnekler talimatlara uygun olarak hazırlandı.
- Plaklardaki her bir çukura konan örnek ve standartlara enzim ile etiketlenmiş antikorlar eklendi. 37 °C' de 60 dakika süre ile bekletildi.
- Plaklar 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.
- Her bir çukura 50 µl Chromogen solüsyon A ve B konuldu. 37 °C' de 10 dakika süre ile bekletildi.
- Her bir çukura 50 µl reaksiyon durdurucu solüsyon eklendi.
- ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyunda 15 dk içinde okunarak sonuçlar değerlendirildi.

Human LL37

Plazma örneklerinde human LL37 seviyesi tayini çift sandviç ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. (Analiz aralığı: 0.4ng/ml→100ng/ml ve katalog numarası: 201-12-2198)

Human LL37 ELİSA Yöntemi:

- Bütün reaktifler, standartlar ve örnekler talimatlara uygun olarak hazırlandı.
- Plaklardaki her bir çukura konan örnek ve standartlara enzim ile etiketlenmiş antikorlar eklendi. 37 °C’ de 60 dakika süre ile bekletildi.
- Plaklar 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.
- Her bir çukura 50 µl Choromogen solüsyon A ve B konuldu. 37 °C’ de 10 dakika süre ile bekletildi.
- Her bir çukura 50 µl reaksiyon durdurucu solüsyon eklendi.
- ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyunda 15 dk içinde okunarak sonuçlar değerlendirildi.

Kompleman Bb (Faktör Bb)

Plazma örneklerinde faktör Bb seviyesi tayini çift sandviç ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. (Katalog numarası: 201-12-0380. Analiz aralığı: 8-2000 µg/ml.)

Human Faktör Bb ELİSA Yöntemi:

- Bütün reaktifler, standartlar ve örnekler talimatlara uygun olarak hazırlandı.
- Plaklardaki her bir çukura konan örnek ve standartlara enzim ile etiketlenmiş antikorlar eklendi. 37 °C’ de 60 dakika süre ile bekletildi.
- Plaklar 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.
- Her bir çukura 50 µl Choromogen solüsyon A ve B konuldu. 37 °C’ de 10 dakika süre ile bekletildi.
- Her bir çukura 50 µl reaksiyon durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu.
- ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyunda okunarak sonuçlar değerlendirildi.

CXCL 10

Plazma örneklerinde CXCL10 seviyesi tayini çift sandviç ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. (Katalog numarası: EK0735, Analiz aralığı : 31.2pg/ml-2000pg/ml)

CXCL10 ELISA yöntemi:

- Bütün reaktifler, standartlar ve örnekler talimatlara uygun olarak hazırlandı.
- Plaklardaki her bir çukura konan örnek ve standartlara enzim ile etiketlenmiş antikorlar eklendi. 37 °C' de 90 dakika süre ile bekletildi.
- Biotinile antikorlar eklendi ve 37 °C' de 60 dakika süre ile bekletildi. 3 kez 0.01M TBS ile yıkandı.
- ABC çalışma solüsyonu eklendi ve 37 °C' de 30 dakika süre ile bekletildi. 5 kez 0.01M TBS ile yıkandı.
- TMB renk verici ajan eklendi ve 37 °C' de 25- 30 dakika süre ile karanlıkta bekletildi.
- En son TMB durdurucu solüsyon eklendi ve sonuçlar değerlendirildi.

Human SDF-1

Plazma örneklerinde SDF-1 seviyesi tayini çift sandviç ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. (Katalog numarası: OK-0321. Analiz aralığı: 32-2000 pg/ml.)

Human SDF-1 ELİSA Yöntemi:

- Bütün reaktifler, standartlar ve örnekler talimatlara uygun olarak hazırlandı.
- Mikroplaktaki her bir çukura 100 µl standart eklendi. Oda sıcaklığında (18-25 °C) 2 saat bekletildi.
- Her çukur 300 µl yıkama solusyonu ile 4 kez yıkandı.
- Her çukura 100 µl biyotinlenmiş antikor eklendi. 2 saat oda ısısında bekletildi.
- Plağın tamamı 4 kez yıkandı.
- Her bir çukura 100 µl Streptavidin-HRP solusyonu eklendi. Oda ısısında (18-25 °C) 30 dakika bekletildi.
- Plağın tamamı 4 kez yıkandı.
- Her bir çukura 100µl substrat eklendi. Oda sıcaklığında (18-25 °C) renk değişimi için bekletildi.

- Her bir çukura 100 µl reaksiyon durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu.
- ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyunda okunarak sonuçlar değerlendirildi.

Human C3a des-arg

Plazma örneklerinde human C3a des-arg seviyesi tayini çift sandviç ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. (Analiz aralığı : 0.5ug/L-150ug/mL, katalog numarası: 201-12-0365)

Human C3a des-arg ELİSA Yöntemi:

- Bütün reaktifler, standartlar ve örnekler talimatlara uygun olarak hazırlandı.
- Plaklardaki her bir çukura konan örnek ve standartlara enzim ile etiketlenmiş antikorlar eklendi. 37 °C' de 60 dakika süre ile bekletildi.
- Plaklar 5 kez yıkama solüsyonu ile yıkandı.
- Her bir çukura 50 µl Chromogen solüsyon A ve B konuldu. 37 °C' de 10 dakika süre ile bekletildi.
- Her bir çukura 50 µl reaksiyon durdurucu solüsyon eklenerek reaksiyon durduruldu.
- ELİSA okuyucusu ile 450 nm dalga boyunda okunarak sonuçlar değerlendirildi.

BAFF (BLys)

Plazma örneklerinde BAFF seviyesi tayini çift sandviç ELİSA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü. (Katalog numarası: EK0663, Analiz aralığı: 62.5pg/ml-4000pg/ml)

BAFF ELISA yöntemi:

- Bütün reaktifler, standartlar ve örnekler talimatlara uygun olarak hazırlandı.
- Plaklardaki her bir çukura konan örnek ve standartlara enzim ile etiketlenmiş antikorlar eklendi. 37 °C' de 90 dakika süre ile bekletildi.
- Biotinile antikorlar eklendi ve 37 °C' de 60 dakika süre ile bekletildi. 3 kez 0.01M TBS ile yıkandı.
- ABC çalışma solüsyonu eklendi ve 37 °C' de 30 dakika süre ile bekletildi. 5 kez 0.01M TBS ile yıkandı.
- TMB renk verici ajan eklendi ve 37 °C' de 25- 30 dakika süre ile karanlıkta bekletildi.

- En son TMB durdurucu solüsyon eklendi ve sonuçlar değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki S0064 Minitab Release 13 (Lisans No: wcp1331.00197) paket programı kullanıldı.

İstatistiksel değerlendirmede, gruplara ilişkin kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, ki-kare testi, uygun durumda Fisher exact testi kullanıldı. Gruplara ait sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise normal dağılıma uyan parametrelerde “eşlenmemiş t testi” normal dağılıma uymayan parametrelerde “Mann-Whitney-U” testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin ilişkisinin test edilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Elde edilen değerler ortalama±standart sapma (Ort±SD) olarak ifade edildi. 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda takipli SLE'li 94 hasta (88 kadın, 6 erkek) ve 101 kontrol olgusu (87 kadın, 14 erkek) alındı ($p=0.09$). SLE ve kontrol grubu olguların yaş ortalamaları benzerdi. Genel demografik özelliklerin dağılımı Tablo 4'te görülmektedir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı

Grup Cinsiyet	SLE	Kontrol	Toplam (n)
Erkek	6	14	20
Kadın	88	87	175
Toplam (n)	94	101	195
Yaş ortalaması (yıl)	39±11.8	38±12.8	

SLE: Sistemik lupus eritematozus

Sistemik lupus eritematozuslu hastaların klinik özellikleri

Çalışmamızda yer alan SLE tanılı 94 hastanın klinik özellikleri Tablo 5'te özetlenmiştir. Tablo 5'te görüldüğü üzere çalışmamızda yer alan SLE'li hastalarda ortalama SLICC hasar skoru 0.6 idi. Hastalık süresi hastalarda ortalama 69 ay idi. Hastalarda ortalama ESH değeri 58 mm/saat idi. CRP değerleri ortalaması ise 1.04 mg/dl idi. 94 hastadan 30 hastada (%31,9) malar raş, 13 hastada ise diskoid raş bulunuyordu. 65 hastada fotosensitivite mevcuttu. 31 hasta raynaud fenomeni tarifliyordu. Hastaların %47.8'inde toplam 45 hastada oral ülser mevcuttu. Artrit ise hastaların %78.7'sinde toplam 74 hastada mevcuttu. Hastaların

sadece 5'inde perikardit ya da plevral efüzyon mevcuttu. Hasta grubunun %19'unda (18 hasta) ise nörolojik tutulum mevcuttu. Renal tutulum ise %9 oranındaydı (15 hasta).

Tablo 5. Hasta grubunda klinik özelliklerin dağılımı

Değişken	Sayı
Hastalık süresi (ay)	69±56
ESH (mm/saat)	58±37
CRP (mg/dl)	1.04±2
Malar raş, n (%)	30 (31.9)
Diskoid raş, n (%)	13 (13.8)
Fotosensitivite, n (%)	65 (69)
Raynaud fenomeni, n (%)	31 (32)
Oral ülser, n (%)	45 (47.8)
Artrit, n (%)	74 (78.7)
Perikardit, n (%)	5 (5.3)
Plevral efüzyon, n (%)	5 (5.3)
Nörolojik tutulum, n (%)	18 (19)
Renal tutulum, n (%)	15 (9)
Ortalama SLICC hasar skoru	0.68±1

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, **CRP:** C-Reaktif protein, **SLICC:** Systemic lupus international collaborating clinics

Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda hematolojik bulgular

Çalışmamızda yer alan SLE'li hasta grubunda görülen en sık hematolojik bulgu %58,4 oranıyla lenfopeniydi. Lökopeni 34 hastada (%37.8), hemolitik anemi 7 hastada (%7.9), trombositopeni ise %10.2 oranı ile 10 hastada görülmekte idi. Hastalarda Direk Coombs testi pozitifliği ise %25.8 oranı ile 17 hastada görülmekteydi. Bulgular Tablo 6'da özetlenmektedir.

Tablo 6. Hasta grubunda görülen hematolojik bulgular

Hematolojik Bulgu	Hasta sayısı	Yüzde
Lenfopeni	52	%58.4
Lökopeni	34	%37.8
Hemolitik anemi	7	%7.9
Trombositopeni	10	%10.2
Coombs pozitifliği	17	%25.8

Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda otoantikörler

Çalışmamızda yer alan SLE'li hastalarda saptanan otoantikörler ise Tablo 7'de özetlenmiştir. Tabloda da yer aldığı şekilde 37 hastada anti-dsDNA (%42), 10 hastada anti-Sm (%11.4), anti-RNP ise 14 hastada (%15.9), 27 hastada anti-Ro (%27), 12 hastada anti-La (%13.6), anti-nükleozom 13 hastada (%14.9), anti-ribozomal P ise 8 hastada (%9.2) pozitif saptanmıştır.

Tablo 7. Hastalarda saptanan otoantikör sıklığı

Romatolojik belirteç	Hasta sayısı	Yüzde
Anti-dsDNA	37	%42
Anti-Sm	10	%11.4
Anti-RNP	14	%15.9
Anti-Ro	27	%30.7
Anti-La	12	%13.6
Anti nükleozom	13	%14.9
Anti Ribozomal P	8	%9.2

DNA: Deoksiribonükleik asit

Sistemik lupus eritematozus hasta grubunun kullandığı ilaçlar

Tablo 8’de çalışmamızda yer alan SLE’li hastalarda kullanılan antiromatizmal ilaçlar yer almaktadır. Hastalar arasında en çok kullanılan tedavi seçeneği 88 hastada %98.9 oranı ile kullanılmakta olan hidroksiklorokinidir. 81 hasta (%90) prednisolon kullanmakta iken 19 hasta (%21.8) siklofosfamid, 28 hasta (%32.2) ise azatioprin kullanmaktadır. Mikofenolat mofetil kullanan 3 hasta (%4.8) mevcut iken rituksimab ise %6.6 oranı ile 4 hastada kullanılmaktadır.

Tablo 8. Hastalarda kullanılan tedaviler

Tedavi	Hasta sayısı	Yüzde
Hidroksiklorokin	88	% 98.9
Prednisolon	81	% 90
Siklofosfamid	19	% 21.8
Azatioprin	28	% 32.2
Mikofenolat mofetil	3	% 4.8
Rituksimab	4	% 6.6

Sistemik lupus eritematozus ve kontrol grubunda kompleman aktivasyonu ve tip I interferon ilişkili parametreler

Çalışmamızda karşılaştırılan parametrelerde ise SDF-1 değerleri SLE’li hastalarda ortalama 646, 87±859.1 pg/ml kontrol grubunda ise 242.83±240.7 pg/ml bulunmuş olup anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001). BAFF düzeyleri ise hasta grubunda ortalama 2726.93±2367.2 pg/ml kontrol grubunda ise 3116.11±2051.4 pg/ml ölçülmüş ve anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.313). CXCL-10 değerleri ise hasta grubunda ortalama 469.62±537.9 pg/ml iken kontrol grubunda ortalama 262.94±351.4 pg/ml olarak istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.012). C3a des-arg düzeyleri de iki grup arasında anlamlı farklılığa sahip bulunmuştur (p=0.003). Ortalama değerler hasta grubunda 4.14±2.1 ug/ml iken kontrol grubunda 4.93±1.3 ug/ml’dir. Complement Bb’ye bakıldığında ise hasta grubunda ortalama değerleri 4.35±2.1 µg/ml ve kontrol grubunda 3.68±2.5 µg/ml bulunmuştur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.046). Ficolin düzeyleri hasta grubunda 3.46±2.3 ng/ml iken kontrol grubunda 3.20±1.8 ng/ml ölçülmüştür. Sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.394). Son olarak LL 37 düzeylerine bakıldığında ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001). LL37 düzeyleri hasta grubunda ortalama 3.73±1.8 ng/ml iken kontrol grubunda 5.50±1.5 ng/ml ölçülmüştür. Bulgular Tablo 9.’da karşılaştırılmıştır.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarında bakılan parametrelerin karşılaştırılması

	SLE	Kontrol	P
SDF-1 (pg/ml)	646.87±859.1	242.83±240.7	0.001*
BAFF (pg/ml)	2726.93±2367.2	3116.11±2051.4	0.313
CXCL 10 (pg/ml)	469.62±537.9	262.94±351.4	0.012*
C3a des-arg (ug/ml)	4.14±2.1	4.93±1.3	0.003*
Complement,Bb (µg/ml)	4.35±2.1	3.68±2.5	0.046*
Ficolin-2 (ng/ml)	3.46±2.3	3.20±1.8	0.394
LL37 (ng/ml)	3.73±1.8	5.50±1.5	<0.001*

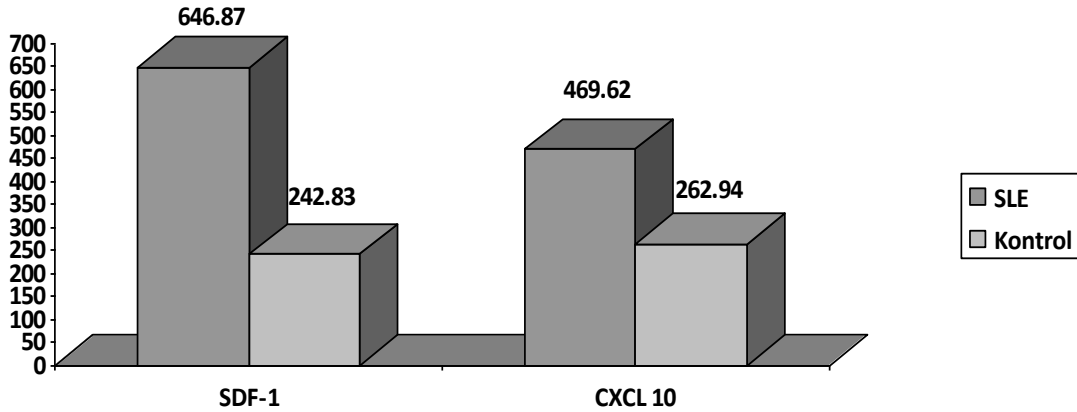
SLE: Sistemik lupus eritematozus, **SDF-1:** Stromal derived factor-1

Veriler ortalama±SD olarak belirtilmiştir.

Mann-Whitney U test.

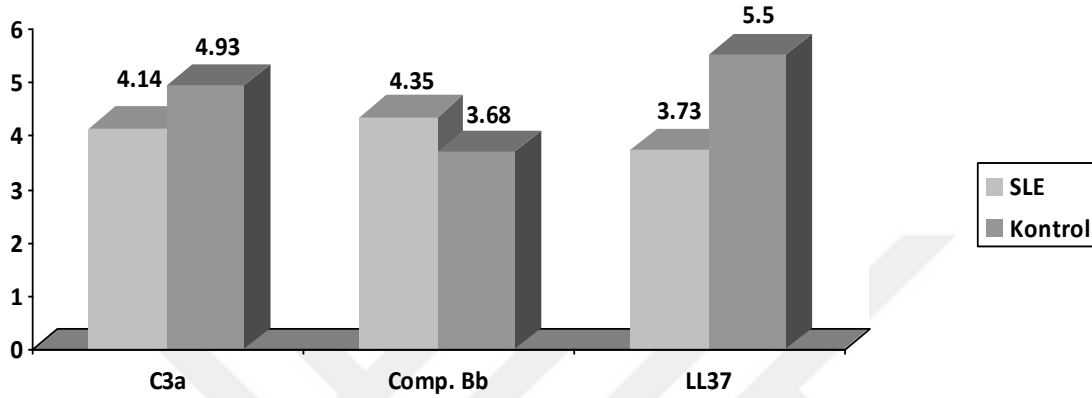
p< 0.05 anlamlı kabul edildi.

Sistemik lupus eritematozuslu hasta grubunda kemokin grubu üyesi olan SDF-1 ve CXCL-10 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla p=0.001 ve p=0.012). Aradaki fark Grafik 1.'de belirtilmiştir.



Grafik 1. Sistemik lupus eritematozus ve kontrol gruplarında ortalama SDF-1 ve CXCL-10 düzeyleri

Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda kompleman sistem üyeleri C3a des-arg, complement fragments Bb ve LL37 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SLE'li hastalarda C3a des- arg ve LL37 düzeyleri anlamlı olarak düşük, compleman fragments Bb düzeyleri ise anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.003$, $p<0.001$, $p=0.046$). Elde edilen veriler Grafik 2.'de belirtilmiştir.



Grafik 2. Sistemik lupus eritematozus ve kontrol gruplarında ortalama C3a des-arg, Complement fragments Bb ve LL 37 değerleri

Aktif ve inaktif sistemik lupus eritematozuslularda kompleman aktivasyonu ve tip I interferon göstergelerinin karşılaştırılması

SLEDAI skoru 6 ve üzerinde olan hastalar aktif kabul edildi. Aktif ve inaktif SLE'li hastalarda değerlendirilen biokimyasal parametreler karşılaştırıldı. Karşılaştırma sonucunda inaktif SLE'lilerde SDF-1 düzeyi 671.24 ± 901.7 pg/ml iken aktiflerde 651.16 ± 784.6 pg/ml idi. Anlamlı fark bulunmadığı tespit edildi ($p=0.934$). BAFF düzeyleri ise inaktif hastalığı olanlarda 2609.37 ± 2347.8 pg/ml iken hastalığı aktif olanlarda 3326.47 ± 2569.1 pg/ml idi. Düzeyler arasında anlamlı fark mevcut değildi ($p=0.290$). C3a des-arg düzeyleri de inaktif hastalarda 3.99 ± 1.8 ug/ml iken aktif olanlarda 4.53 ± 2.5 ug/ml bulundu. Sonuçlar arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0.251$). Complement Bb'ye bakıldığında ise inaktif hastalığı olanlarda düzeyleri ortalama 4.02 ± 2.08 µg/ml iken hastalığı aktif olanlarda 4.63 ± 2.42 µg/ml idi. İki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.207$). Ficolin düzeyleri de inaktif SLE'li hastalarda 3.42 ± 2.42 ng/ml iken aktif olanlarda 3.85 ± 2.51 ng/ml ölçüldü. Anlamlı fark saptanmadı ($p=0.426$). LL37 düzeyleri inaktif hastalığı olanlarda 3.75 ± 1.8 ng/ml iken aktif hastalığı olanlarda 3.85 ± 2.51 ng/ml idi. Sonuçlarda anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.982$). Parametreler arasında tek anlamlı farklılık CXCL-10 düzeyleri arasında mevcuttu ($p=0.023$).

CXCL-10 düzeyleri hastalığı aktif olmayanlarda 356.54 ± 474.0 pg/ml iken aktif hastalığı olanlarda 696.58 ± 622.8 pg/ml bulundu. Sonuçlar Tablo 10.'da özetlenmiştir.

Tablo 10. SLEDAI skoru ve parametrelerin karşılaştırılması

Parametre Hasta grubu	SLEDAI<6	SLEDAI>6	p değeri
SDF-1 (pg/ml)	671.24±901.7	651.16±784.6	0.934
BAFF (pg/ml)	2609.37±2347.8	3326.47±2569.1	0.290
CXCL 10 (pg/ml)	356.54±474.0	696.58±622.8	0.023*
C3a des-arg (ug/ml)	3.99±1.8	4.53±2.5	0.251
ComplementBb (μg/ml)	4.02±2.08	4.63±2.42	0.207
Ficolin-2 (ng/ml)	3.42±2.42	3.85±2.51	0.426
LL 37 (ng/ml)	3.75±1.8	3.76±1.7	0.982

SDF-1: Stromal derived factor-1

Veriler ortalama±SD olarak belirtilmiştir.

Mann-Whitney U test.

p <0.05 anlamlı kabul edildi.

Artriti olan ve olmayan sistemik lupus eritematozuslu hastaların kompleman aktivasyonu ve tip I interferon cevabı göstergelerinin karşılaştırılması

Artriti olan ve olmayan SLE'lilerin çalışmada değerlendirilen biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Artriti olan 46 hastada SDF-1 ortalama değeri 774.80 ± 944.0 pg/ml iken artriti olmayan 15 hastada 290.40 ± 287.6 pg/ml idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.003). Artriti olan 46 hastada BAFF ortalama değeri 3103.87 ± 2593.6 pg/ml iken artriti olmayan 15 hastada 1902.07 ± 1459.3 pg/ml idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.030). Artriti olan 46 hastada CXCL-10 ortalama düzeyi 540.91 ± 595.7 pg/ml iken artriti olmayan 15 hastada 204.40 ± 159.8 pg/ml idi. Arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.001). C3a des-arg düzeylerine bakıldığında ise artriti olan 74 hastada ortalama düzey 4.23 ± 2.1 ug/ml iken artriti olmayan 20 hastada 4.03 ± 2.0 ug/ml idi. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.715). Yine aynı grup hastada artriti olanlarda Complement F. Bb düzeyleri artriti olanlarda ortalama 4.52 ± 2.26 μg/ml iken artriti olmayanlarda 3.18 ± 1.58 μg/ml idi. Hasta grupları arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.004). Ficolin düzeylerine bakıldığında ise artriti olan 74 hastada ortalama Ficolin değeri 3.52 ± 2.4 ng/ml iken artriti olmayanlarda ortalama Ficolin değeri 3.76 ± 2.4 ng/ml idi. Düzeyler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.705). Artriti

olan 74 hastada bakılan LL37 düzeyi 3.71 ± 1.9 ng/ml iken artriti olmayan 20 hastada bu düzey 4.08 ± 1.2 ng/ml idi. Anlamlı fark saptanmadı ($p=0.428$). Sonuçlar Tablo 11.'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Artriti olan ve olmayan hastalarda parametreler

Parametre Hasta grubu	Artriti olan SLE	Artriti olmayan SLE	p değeri
SDF-1 (pg/ml)	774.80±944.0	290.40±287.6	0.003*
BAFF (pg/ml)	3103.87±2593.6	1902.07±1459.3	0.030*
CXCL10 (pg/ml)	540.91±595.7	204.40±159.8	0.001*
C3a des-arg (ug/ml)	4.23±2.1	4.03±2.0	0.715
ComplementBb (µg/ml)	4.52±2.26	3.18±1.58	0.004*
Ficolin (ng/ml)	3.52±2.4	3.76±2.4	0.705
LL37 (ng/ml)	3.71±1.9	4.08±1.2	0.418

SLE: Sistemik lupus eritematozus, **SDF-1:** Stromal derived factor-1

Veriler ortalama±SD olarak belirtilmiştir.

Mann-Whitney U test.

$p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

NOT: SDF-1, BAFF ve CXCL-10 düzeyleri artriti olan 46 hastada ve artriti olmayan 15 hastada değerlendirildi. C3a des-arg, Complement fragments Bb, Ficolin ve LL37 düzeyleri ise 74 artriti olan ve 20 artriti olmayan hastada değerlendirildi.

Farklı sistemik lupus eritematozus gruplarında kompleman aktivasyonu ve tip I interferon cevabı göstergelerinin karşılaştırılması

Nörolojik tutulum olan ve olmayan SLE'liler karşılaştırıldığında C3a des-arg düzeyinin nörolojik tutulumlu SLE'lilerde daha düşük olduğu gözlemlendi (3.23 ± 1.56 ug/ml'e karşı 4.43 ± 2.04 ug/ml; $p=0.022$). Trombositopenisi olan SLE'lilerde C3a des-arg düzeyi trombositopenisi olmayan SLE' lilere göre anlamlı yüksek bulundu (5.44 ± 2.64 ug/ml'e karşı 4.03 ± 1.98 ug/ml; $p=0.043$).

Sistemik lupus eritematozus grubunda kompleman aktivasyonu ve tip I interferon cevabı göstergelerinin korelasyonu

Ayrıca değerlendirilen biokimyasal parametrelerin klinik vs bulgularla korelasyonuna bakıldı. SLE'li hastalarda CXCL-10 düzeyleri BAFF düzeyi ile anlamlı koreleydi ($r=0.591$;

p <0.001). LL37 düzeyleri ile BAFF düzeyleri anlamlı korele bulunmuştur (r=0.274; p=0.033). SLEDAİ ortalaması ile CXCL-10 düzeyleri anlamlı korele bulunmuştur (r=0.328; p=0.014). Hastalık süresi ile BAFF ve CXCL-10 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir (sırasıyla r=0.397; p=0.002 ve r=0.261; p=0.050). CRP değerleri ile Complement Fragments Bb düzeyleri anlamlı korele bulundu (r=0.300; p=0.005). Bulgular Tablo 12.'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Parametrelerin, klinik ve bulgularla korelasyonu ()**

	SDF	BAFF	CXCL-10	C3a des-arg	Compl. Fragm.	Ficolin	LL37
BAFF	0.223 0.084						
CXCL10	0.020 0.876	0.591 <0.00*					
C3a des-arg	-0.085 0.513	-0.011 0.931	0.076 0.563				
Complement Fragment Bb	0.037 0.774	0.171 0.189	0.040 0.762	-0.59 0.575			
Ficolin-2	-0.054 0.678	0.144 0.268	-0.121 0.352	-0.39 0.711	0.032 0.757		
LL37	0.227 0.079	0.274 0.033*	0.239 0.063	-0.135 0.193	-0.041 0.693	0.007 0.944	
SLEDAI Ort.	-0.028 0.837	0.205 0.130	0.328 0.014*	0.115 0.285	0.184 0.085	0.058 0.588	0.071 0.510
Hastalık Süresi (ay)	0.153 0.255	0.397 0.002*	0.261 0.050*	0.080 0.451	-0.132 0.215	0.045 0.676	0.077 0.468
ESH	0.126 0.355	-0.064 0.642	0.033 0.810	0.048 0.653	-0.022 0.839	-0.038 0.721	-0.086 0.424
CRP	-0.012 0.466	0.102 0.467	0.132 0.346	0.178 0.104	0.300 0.005*	-0.027 0.809	-0.053 0.628

ESH : Eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-reaktif protein

**Açıklama: Tabloda üst satırda “r” alt satırda “p” değerleri belirtilmiştir.

TARTIŞMA

Sistemik Lupus Eritematozus, otoantikörler ve immün kompleksler aracılığı ile organ ve hücrelerin hasar gördüğü, karmaşık ve multifaktöriyel etiyojisi olan ve vücudun hemen tüm organ ve sistemlerinin tutulumu ve inflamasyonu ile karakterize bir klinik sendromdur.

Kompleman sistemi ve tip 1 IFN yanıtı farklı noktalardan SLE patogeneğinde rol oynar. Çalışmamızda; son yıllarda farklı çalışmalarda SLE dışı tablolarda kompleman aktivasyonu ile ilişkili bulunan komplement fragments Bb, C3a des-arg ve ficolin-2 düzeylerinin ve son dönemde tip I IFN cevabı ile ilişkili bulunan CXCL-12, CXCL-10 (IP-10) ve nötrofil aktivasyonu ilişkili LL-37 ve yeni tedavi hedefi olan BAFF düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamızda SLE grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SDF-1, CXCL-10 düzeylerinin kontrole göre anlamlı artmış olduğunu buna karşın C3a des-arg, LL-37 ve kompleman fragman Bb düzeylerinin anlamlı azalmış olduğunu saptadık.

Kompleman sistemi, immün komplekslerin oluşmasında ve normal temizlenmesinde onların çözünürlüğünü ve eritrosit üzerine yapışmasını sağlayarak katkıda bulunur. Bu koruyucu mekanizmaya karşı kompleman sisteminin aktivasyonu immün kompleks depolarının oluşmasıyla SLE’de inflamatuvar doku hasar bölgelerinin oluşmasına da neden olur. Bu patojenik rolü dolayısıyla kompleman, SLE aktivitesinin ölçülmesinde değerlendirilmeyi hakeden bir sistemdir. Nitekim kompleman sistemi elemanlarından C3a des-arg ve Complement fragments Bb’nin SLE’deki yeri ile ilgili yapılmış bir çok çalışma mevcuttur. Porcel ve ark. (135) tarafından yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesi ile C3a ve C3a des-arg düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışma sonucunda aktif SLE’li hastalarda C3a des-arg düzeylerinin karşılaştırılan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmada ayrıca C3a des-arg düzeyleri ile ESH ve

hastalık aktivitesi arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Belmont ve ark. (116) tarafından yapılan bir diğer çalışmada da C3a des-arg düzeyleri aktif SLE'li hastalarda anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur. Çalışmamızda C3a des-arg düzeyleri SLE'de üstte bahsedilen çalışmanın tersine düşük bulunmuştur. Ancak Belmont ve ark. (116) çalışmasına benzer şekilde aktif SLE grubunda C3a des-arg düzeyleri inaktife göre anlamlı olmamakla birlikte artma eğiliminde idi. SLE'de kompleman aktivasyonu ile ilgili olarak SLE modeli oluşturulmuş fareler (MRL/lpr fareleri) üzerinde Bao ve ark (7) tarafından yapılan bir çalışmada C3a anaflatoksinin lupus nefritinde önemli rol oynadığı ve C3a reseptör blokajının hastalığın tedavisinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda nefriti olan hasta sayısının az olması nedeniyle C3a des-arg düzeyleri ile nefrit arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda nörolojik tutulumlu SLE'lilerde C3a des-arg düzeyini anlamlı düşük bulduk. Hopkins ve ark. (136) tarafından yapılan bir çalışmada ise MSS tutulumu olan aktif SLE hastalarında C3a düzeyi aktif hastalığı olup MSS tutulumu olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Trombositopenisi olan SLE'li hasta grubumuzda ise C3a des-arg düzeyleri anlamlı yüksekti. Literatürde trombosit fonksiyonu ve kompleman sistemi arasındaki ilişkinin incelendiği Polley ve Nachman (137) tarafından yapılan bir çalışmada C3a des-arg'ın trombosit uyarıcı aktivitesi olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda SLE'li hastalarda compleman fragment Bb düzeyinin kontrol grubuna göre artmış olduğunu saptadık. Ancak aktif hastalıkla ilişki saptamadık. Buyon ve ark. (138) tarafından yapılan bir çalışmada; CBb düzeyleri stabil ve orta düzeyde hastalık aktivitesi olan hastalarda inaktif hastalığı olan hasta grubundan farklı bulunmazken, en ciddi hastalık aktivitesine sahip hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda yüksek CBb değerlerinin en yüksek spesifikite ve en güçlü prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir. Manzi ve ark. (139) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise lupuslu hastalarda CBb'nin C3 ve C4'e göre daha hassas bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Watanabe ve ark. (130) tarafından yapılan ve lupus nefriti aktivitesi ile kompleman yıkım ürünlerinin değerlendirildiği çalışmada aktif nefriti olan SLE'li hastalarda serum Bb düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Lupus nefriti aktivasyonu için CBb'nin C3 düzeyinden daha hassas bir gösterge olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca çalışmamızda artriti olan SLE lilerde de CBb düzeyi anlamlı yüksekti. Artrit ve complement Bb arasındaki ilişki Brodeur ve ark. (140) tarafından yapılan bir çalışmada romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvıları üzerinde incelenmiştir. Romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarında CBb düzeyleri bakılmış ve

çalışma sonucunda romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarında, kristal artropatili hastalar ve dejeneratif eklem hastalığı olanlar ile karşılaştırıldığında 3 kat fazla CBb düzeyi ölçülmüştür.

Çalışmamızda SLE'li hastalarda bakılan bir diğer grup kemokin ailesi üyesi olan SDF-1 (CXCL-12) ve CXCL-10 (IP-10)'dur. Kemokinler lenfositlerin inflamasyon bölgelerine ve lenfoid ya da lenfoid bölgelere göçünü sağlayan en iyi kemoatraktanlardır. CXC-kemokinler çoğunlukla nötrofiller üzerine etki ederken CC-kemokinler monosit, eozinofil ve lenfositler üzerine etki gösterirler (118). SLE'de yer alan inflamatuvar cevapta kemokinlerin rolü yapılan çalışmalarca değerlendirilmiştir. Robak ve ark. (141) tarafından yapılan bir çalışmada SLE'li hastalarda SDF-1 düzeyleri bakılmış ve SLE hastalarında serum SDF-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak aktif SLE'li hastalar ile inaktif hastalığı olanlar karşılaştırıldığında SDF-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak SDF-1 değerleri SLE'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. SLE alevlenmesi olan hastalarda SDF-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve SLE alevlenmesi için SDF-1 düzeyleri bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda SLE alevlenmesi olan hastalarda anti-dsDNA, anti SM pozitifliği hipokomplementemi, nörolojik tutulum daha sık görülmekle birlikte SDF-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalarda SDF-1'in lupus nefritinde önemli rol oynadığı ve terapötik bir hedef olabileceği belirtilmiştir (120). Çalışmamızda da SDF-1 düzeyleri SLE'li hastalarda yüksek bulunsada nefrit ile ilişkisi bulunamamıştır. Çok değişkenli analizler sonucunda SDF-1 düzeylerinin nörolojik tutulum için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Şimdiye kadar SDF-1'in nefrit ile ilişkisi belirtilmiş olsa da alevlenme ile ilişkisi gösterilememiştir. SDF-1'in SLE alevlenmesinde prognostik yerinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda dikkat çekici olarak artriti olan grupta SDF-1 düzeyleri diğer hastalara göre anlamlı yüksek bulundu. De Klerck ve ark. (142) SDF-1'in proinflamatuvar etkisiyle inflamatuvar hücreleri eklemlere yönlendirdiği ve onların osteoklastlara farklılaşmasını uyarak otoimmün artrit patogenezinde yer aldığı belirtilmiştir. Bir diğer çalışma olarak Bauer ve ark. (143) tarafından yapılan çalışmada SLE'li hastalarda hastalık aktivasyonu döneminde kemokin düzeylerine bakılmış ve CXCL-10'un da aralarında bulunduğu kemokinlerin düzeyinde hastalık alevlenmelerinde anlamlı artış olduğu görülmüştür. Kemokin düzeyi yüksek hasta grubunda kemokin düzeyi düşük hasta grubuna göre SLEDAI skorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda hastalık aktivasyonu

göstergesi en güçlü kemokin olarak CXCL-10 belirtilmiştir. Bauer ve ark. (144) tarafından yapılan bir diğer çalışmada SLE’li hastaların serumlarında artmış CXCL-10 düzeyi bulunduğu ve CXCL-10 ‘un (CXCL-11, CXCL-13, CCL3 ile birlikte) özellikle aktif renal hastalığı olan hastalarda yükseldiği belirtilmiştir. Ayrıca CXCL-10 düzeylerinin (CXCL-9 ve CXCL-11 ile birlikte) kutanöz lupus eritematozusu olan hastaların cilt lezyonlarında yüksek düzeyde bulunduğu belirtilmiştir. CXCL-10 ile SLE hastalık aktivitesi hakkında Narumi ve ark. (108) yapılan başka bir çalışmada diğer çalışma sonuçlarına benzer olarak inaktif hastalığı olan hasta grubunda CXCL-10 düzeylerinde artış görülmezken aktif hastalığı olanlarda anlamlı yükseklik bulunduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda aktif hastalığı olan SLE’li hastalarda CXCL-10 düzeyleri inaktif hastalığı olanlara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. CXCL-10 düzeyleri ayrıca SLEDAI skorları ve hastalık süresi ile korele bulunmuştur. Bir diğer bulgu olarak artritli olan hastalarda CXCL-10 düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Benzer sonuçlar Marie ve ark. (145) tarafından yapılan çalışmada da elde edilmiştir. Abujam ve ark. (146) tarafından yapılan başka bir çalışmada SLE hastalık aktivitesinde CXCL-10 düzeyleri tahmin edilirken sadece idrar CXCL-10 düzeyleri renal aktivite açısından anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda aktif hastalığı olanlarda plazma CXCL-10 düzeyleri yükselmiş bulunurken nefrit varlığıyla ilişkisi saptanmamıştır. Çalışmamızda idrar CXCL-10 düzeyleri değerlendirilmemiştir.

Antimikrobiyal peptidler bağışıklık sisteminde önemli etkiye sahip moleküllerdir. Memelilerde bulunan iki önemli antimikrobiyal peptid grubu ise defensin ve katelisidindir. LL-37 insanda tanımlanmış tek antimikrobiyal peptid katelisidin ailesi üyesidir (131). Son yıllarda yapılan çalışmalarda antimikrobiyal bir mekanizma olarak nötrofillerden neutrophil extracellular traps (NETs) salındığı bulunmuştur. NETs, özel bir nötrofil ölüm mekanizması olup NETosis olarak adlandırılan süreç sonucunda oluşmaktadır. Nötrofiller bu ölüm mekanizması ile nötrofil elastaz, LL-37, reaktif oksijen ürünleri ve miyeloperoksidaz gibi antimikrobiyal ajanların lokal yüksek doz salınmasıyla; bakteri, mantar ve virüslerin yok edilmesini sağlar (147). Patojenler, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinler, TNF α , aktive trombosit ve epitelyal hücreler, monosodyum urat kristalleri, ANCA ve immün kompleksler NETosis mekanizmasını uyarır. NETosis vücut savunmasında önemli yararlı rol oynamakla birlikte otoantijen kaynağı oluşturmaktadır (148). NETosisin otoimmünitede rol aldığına dair ilk kanıt küçük damar vaskülitisi ile ilgili yapılmış bir çalışmada elde edilmiştir. Keesenbrock ve ark. (149) tarafından yapılan bu çalışmada küçük damar vaskülitisi olan hastalarda bulunan ANCA antikörlerinin nötrofilleri uyarak MPO ve PR3 içeren NETs oluşumuna neden

olduğu raporlanmıştır. Aktif hastalığı olan hastalarda ise NETs komponentlerinde artış olduğu görülmüştür.

Sistemik lupus eritematozus patogeneğinde NETs yıkımının bozukluğunun yer alabileceğine dair yapılmış iki önemli çalışma bulunmaktadır. Hakkim ve ark. (150) tarafından 2010 yılında yapılan araştırmada defektif NETs yıkımı olan hastalarda NETs yıkımına karşı koruyucu etkisi olan anti-NET antikorlarının, anti-dsDNA düzeylerinin yüksek bulunduğu ve lupus nefriti gelişme sıklığının arttığı gösterilmiştir. Leffler ve ark. (151) tarafından başka bir SLE hasta grubunda 2012 yılında yapılan çalışmada SLE hastalarında bozulmuş NETs yıkımı doğrulanmıştır. NETs yıkımının bozulduğu hastalarda remisyon döneminde bu bozukluğun düzeldiği gösterilmiş ve NETs yıkım bozukluğunun hastalarda glomerulonefrit ve plörit ile güçlü korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu iki çalışma sonucunda NETs yıkımında bozukluk olması ile artmış anti-dsDNA düzeyleri ve lupus nefriti arasında ilişki olduğu ve yıkılamamış NETs ürünlerinin otoantikor oluşumu ve kompleman sistemi aktivasyonunda yer aldığı gösterilmiştir.

Son dönemde Lande ve ark. (152) ve Garcia-Romo ve ark. (153) tarafından yapılan çalışmalarda SLE hastalarında nötrofillerin NETs oluşturmaya daha yatkın olduğu ve NETs ürünlerinin IFN- α üretimi için plazmasitoid dentritik hücrelerini (pDC) uyardığı gösterilmiştir. Lande ve ark. (152) tarafından yapılan çalışmada ayrıca SLE hastalarında LL-37 ve insan nötrofil peptid (HNP) gibi DNA immün kompleks içeren nötrofil kaynaklı antimikrobiyal peptidlerin plasmasitoid dentritik hücreleri ve IFN- α salınımını uyardığı gösterilmiştir. Ayrıca patojenlere karşı aktive olan kaspaz-1 aktivitesine zemin hazırlayan intraselüler proteinler olan inflamazomlar NETs ve NETs ilişkili LL-37 tarafından aktive olabilmektedir.

LL-37 ve dsDNA maruziyeti SLE hastalarında mevcut olan böbrek ve cilt bulgularında gösterilmiştir (148). Sun ve ark. (131) tarafından yapılan çalışmada sistemik lupus eritematozuslu hastalarda LL-37 düzeyi ölçülmüş ve normal kontrol grubuna göre SLE'li hasta grubunda LL-37 ekspresyonu yüksek bulunmuştur. Hastaların epidermisinde LL-37 ekspresyonu açıkça izlenmiştir. Hastaların aktivitesi SLEDAI skorlaması ile değerlendirildiğinde LL-37'nin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda LL-37 düzeylerine bakıldığında ise hasta grubunda ortalama düzeylerin kontrol grubundan anlamlı düşük olduğu saptandı. Çalışmada hastalık aktivitesi ile LL-37 düzeyleri arasında ilişki saptamadık. Sadece LL-37 ile BAFF arasında korelasyon saptadık.

BAFF bir diğerk adıyla B-cell-activating factor, tümör nekrozis faktör ailesinden bir molekül olup hematopoetik ve stromal hücrelerden olmak üzere bir çok hücre tarafından sentezlenebilir. BAFF; reseptörüne bağlandığında B hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, yaşamasını ve IgG sınıf dönüşümünü sağlar. SLE gibi otoimmün hastalığı olan hastalarda BAFF ve homoloğu olan APRIL serum değerlerinin yüksek olduğu ve bu moleküllerin inflamatuvar bölgelerde salındığı görülmüştür (100). Petri ve ark. (154) tarafından bir çalışmada SLE’li hastalarda serum BLys/BAFF protein düzeylerinin aktivite ile ilişkili olduğu; yükselen değerlerin alevlenme ile korele olduğu gösterilmiştir. Zollars ve ark. (155) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise BAFF protein konsantrasyonunun serolojik aktivite ile ilişkisi olsa da global hastalık aktivitesi ile güçlü bir ilişkisi olmadığı ancak yüksek BAFF gen ekspresyonunun yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca yüksek BAFF gen düzeylerinin, anti-dsDNA antikörleri ve hipokomplementemi ile anlamlı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonucun da belimumab gibi B hücre hedefli tedavilerde anti-dsDNA ve hipokomplementemi varlığında daha iyi sonuç alınabileceğini destekleyebileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda BAFF düzeyleri SLE ve kontrol grubu arasında farklılık göstermiyordu. Sadece artritli SLE grubunda serum BAFF düzeyleri kotrolden anlamlı yüksekti. Ayrıca, SLE grubunda; BAFF düzeyleri, CXCL-10, LL-37 düzeyleri ve hastalık süresi ile korele bulundu.

Yaptığımız çalışmada SLE’li hastalarda hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak CXCL-10 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. CXCL-10 düzeyleri aktif hastalığı olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksektir. CXCL-10 daha kapsamlı ve bu veriyi destekleyen çalışma sonuçları da göz önünde bulundurularak hastalık aktivite belirteci olarak kullanılabilir. Hastalığın klinik bir bulgusu olan artritli olan hastalara bakıldığında da SDF-1, BAFF, CXCL-10 ve CBb düzeyleri artritli olmayan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Farklı hasta gruplarına bakılıp nörolojik tutulum olan ve olmayan SLE’liler karşılaştırıldığında C3a des-arg düzeyinin nörolojik tutulumlu SLE’lilerde daha düşük olduğu gözlemlendi. Trombositopenisi olan SLE’lilerde C3a des-arg düzeyi trombositopenisi olmayan SLE’ lilere göre anlamlı yüksek bulundu.

Çalışmamızın kesitsel olması nedeniyle hastalarda sadece çalışma için materyal toplanan zaman dilimindeki serum düzeyleri değerlendirilebilmiştir. Belirteçlerin birden fazla zamanda daha kapsamlı değerlendirilmesi sonuçlarda farklılık oluşturabilir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısında artış olması da elde edilen sonuçların değişmesine neden olabilir.

Örneğin renal tutulumu olan hastaların sayısı istatistiksel analiz yapılmasına uygun olmadığından çalışmamızda bakılan belirteçler hakkında bu konuda değerlendirme yapılamamıştır. Merkezimizde yapılan genetik analizlerin kısıtlı olması nedeniyle belirteçlerin genetik alt yapısı incelemeye dahil edilememiştir. Yaptığımız çalışma sonucunda bulduğumuz bilgiler doğrultusunda bu konuda daha kapsamlı, fonksiyonel bir analiz içeren, elde edilen bulgulara yönelik daha fazla genetik ekspresyon ve moleküler düzey farklılıklarını inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.



SONUÇLAR

Sonuç olarak;

- 1) Çalışmamızda sistemik lupus eritematozus grubumuzda SDF-1, CXCL-10, Complement fragments Bb düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğu; C3a des-arg ve LL37 düzeylerinin ise istatistiksel olarak azalmış olduğunu saptadık.
- 2) Çalışmamızda belirtilen parametreler SLE’de potansiyel olarak biyomarker olarak değerlendirilebilir.
- 3) Değerlendirilen parametrelerin aktivite ile ilişkisi belirgin saptanamazken; BAFF, SDF-1 ve CBb artışının SLE’de eklem tutulumu ile ilişkisi olduğu gözlemlendi.

ÖZET

Sistemik lupus eritematozus, organ ve hücrelerin doku bağlayıcı otoantikorlar ve immün kompleksler aracılığı ile hasar gördüğü kronik otoimmün bir hastalıktır.

Kompleman sistemi birçoğu proteinaz olan 30'dan fazla proteinin bir kompleks serisi oluşturmasından meydana gelir. Kompleman sisteminin sistemik lupus eritematozus patogenezinde hem olumlu hem de olumsuz etkileri bulunur. Son dönemde sistemik lupus eritematozuslu hastalarda kompleman aktivasyonunu değerlendirmek için farklı biomarkerlerin tanımlanması gündeme gelmiştir. Bunun yanında kompleman aktivasyonu muhtemelen sistemik lupus eritematozus patogenezinde de rol oynadığı için kompleman sistemi sistemik lupus eritematozusun geleceği yönelik tedavi planlanmasında hedef bir yolak da olabilir. Çalışma kapsamında sistemik lupus eritematozuslu hastalarda tip I interferon cevabını belirlemek için son dönemde tip I interferon cevabı ile ilişkili bulunan CXCL-12, CXCL-10 (IP-10) ve nötrofil aktivasyonu ilişkili LL-37 ve yeni tedavi hedefi olan BAFF düzeylerinin değerlendirilmesi planlandı.

Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji bölümünde takipli sistemik lupus eritematozuslu 94 hasta (88 kadın, 6 erkek) ve 101 kontrol olgusu (87 kadın, 14 erkek) alındı. Çalışmamız sonuçlarında sistemik lupus eritematozuslu hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; SDF-1, CXCL-10, Complement fragments Bb değerlerinin anlamlı olarak ($p<0.05$) yüksek ; C3a des-arg ve LL37 değerlerinin ise anlamlı olarak ($p<0.05$) düşük olduğu ancak Ficolin ve BAFF değerlerinde ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. SLEDAI skoru 6 ve üzerinde olan hastalar aktif kabul edildi. Karşılaştırma sonucunda aktif ve inaktif SLE'li hastalarda SDF-1, BAFF, C3a-des-arg, Complement Fragments Bb, Ficolin ve LL37 değer ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamadı. Aktif hastalığı olan grupta CXCL10 düzeyleri inaktif hastalığı olan gruba göre

anlamli olarak yu'kse'k idi ($p=0.023$). Artritli hastalarda SDF-1, BAFF, CXCL10 ve complement fragments Bb ortalama de'gerlerinde anlamli yu'kse'klik oldu'gu bulundu (sirasıyla $p=0.003$, $p=0.030$, $p=0.001$). Nörolojik tutulum olan ve olmayan SLE'liler kar'sıla'stırıldı'ğında C3a des-arg du'zeyinin nörolojik tutulumlu SLE'lilerde daha du'su'k oldu'gu go'zlendi ($p=0.022$). Trombositopenisi olan SLE'lilerde C3a des-arg du'zeyleri trombositopenisi olmayan SLE'lilere go're anlamli yu'kse'k bulundu ($p=0.043$). CXCL-10 du'zeyleri; SLEDAI skoru ($r=0.33$, $p=0.014$), hastalik su'resi ($r=0.26$, $p=0.05$) ve BAFF du'zeyleri ile ($r=0.59$, $p<0.001$) korele bulundu.

Çalışmamız sonu'çları sistemik lupus eritematozus patogenezinde tip 1 interferon ve kompleman aktivasyonunun rolünü destekler niteliktedir. CXCL12, CXCL-10, C3a des-arg, LL-37 ve complement fragments Bb; sistemik lupus eritematozusta birer biomarker olarak kullanılabilir. Aynı zamanda bu parametreler belirli hasta alt gruplarının tanımlanmasında yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, Tip 1 interferon, Kompleman sistemi

THE ASSOCIATION BETWEEN TYPE I INTERFERON RESPONSE, COMPLEMENT ACTIVATION AND CLINICAL FINDINGS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

SUMMARY

The complement system plays an important role in systemic lupus erythematosus and it might be a therapeutic target. Type I interferon response and type I interferon-induced gene expression are enhanced in systemic lupus erythematosus. Therefore, it was suggested that type I interferon response played a role in systemic lupus erythematosus pathogenesis. We evaluated some biomarkers associated with type I interferon response and complement activation in systemic lupus erythematosus and determined their relationship with clinical findings. We included 94 systemic lupus erythematosus patients (88 females, 6 males, mean age: 39 years) and 101 healthy controls (87 females, 14 males, mean age: 38 years). Systemic lupus erythematosus patients' clinical and laboratory data were obtained from medical records. Complement factor H, complement fragments Bb, C3a des-arg, ficolin-2, CXCL-12 (plasma stromal cell derived factor, SDF-1), CXCL-10 (IP-10), neutrophil activation-related LL-37, and BAFF levels were determined with ELISA.

Systemic lupus erythematosus patients had significantly higher CXCL-12 ($p=0.001$), CXCL-10 ($p=0.012$), and complement fragments Bb (4.36 ± 2.2 vs 3.68 ± 2.5 , $p=0.046$) levels than healthy controls. C3a des-arg ($p=0.003$) and LL-37 ($p<0.001$) levels were significantly lower in systemic lupus erythematosus group when compared to controls. Ficolin-2 and BAFF levels were similar in both groups. When systemic lupus erythematosus patients whose SLEDAI scores were active and inactive were compared, it was seen that CXCL-10 was significantly higher in the former group ($p=0.023$). Systemic lupus erythematosus patients with arthritis had significantly higher CXCL-12 ($p=0.003$), BAFF ($p=0.03$), CXCL-10

($p=0.001$) and complement fragments Bb ($p=0.004$) levels than systemic lupus erythematosus patients without arthritis. Systemic lupus erythematosus patients with neurologic involvement had significantly lower C3a des-arg level when compared to other systemic lupus erythematosus patients ($p=0.022$). C3a des-arg level was significantly higher in systemic lupus erythematosus patients with thrombocytopenia than systemic lupus erythematosus patients without thrombocytopenia ($p=0.043$). CXCL-10 correlated with SLEDAI score ($r=0.33$, $p=0.014$), disease duration ($r=0.26$, $p=0.05$), and BAFF level ($r=0.59$, $p<0.001$). BAFF was found to correlate with LL-37 ($r=0.27$, $p=0.033$) and disease duration ($r=0.39$, $p=0.002$). Complement fragment Bb correlated with CRP level ($r=0.3$, $p=0.005$).

Our results support the roles of type I interferon response and complement activation in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. CXCL12, CXCL-10, C3a des-arg, LL-37, and complement fragments Bb might be used as biomarkers in systemic lupus erythematosus. They might be useful to define certain clinical subgroups.

Key words: Systemic lupus erythematosus, type 1 interferon, complement system

KAYNAKLAR

1. Herrmann M, Voll RE, Kalden JR. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Immunol today*. 2000;21(9):424-6.
2. Bertias G, Cervera R, Boumpas DT, Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. *EULAR Textbook on Rheumatic Diseases* 2012. p. 476-505.
3. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, Lachmann PJ, Walport MJ. Systemic lupus erythematosus, complement deficiency and apoptosis. *Advances in immunology*. 2000;76:227-324.
4. Munoz LE, Gaip US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, et al. SLE—a disease of clearance deficiency? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:1101-7.
5. Zhao J, Wu H, Khosravi M, Cui H, Qian X, Kelly JA, et al. Association of genetic variants in complement factor H and factor H-related genes with systemic lupus erythematosus susceptibility. *PLoS Genet*. 2011 May:e1002079.
6. Kolb WP, Morrow PR, Tamerius JD. Ba and Bb fragments of factor B activation: fragment production, biological activities, neoepitope expression and quantitation in clinical samples. *Complement and inflammation*. 1989;6(3):175-204.
7. Bao L, Osawe I, Haas M, Quigg RJ. Signaling through up-regulated C3a receptor is key to the development of experimental lupus nephritis. *J Immunol*. 2005;175(3):1947-55.
8. Hein E, Nielsen LA, Nielsen CT, Munthe-Fog L, Skjoedt MO, Jacobsen S, et al. Ficolins and the lectin pathway of complement in patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Immunol*. 2015;63(2):209-14.
9. Banchereau J, Pascual V. Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity*. 2006;25(3):383-92.

10. Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. In: Isenberg D, Maddison P, Woo P, Glass D, Breedveld F(eds.). Oxford Textbook of Rheumatology London: Oxford University Press; 2004. p. 819-48.
11. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):369-78.
12. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Computer Analysis of 520 Cases. *JAMA.* 1964;190:104-11.
13. Thumboo J, Fong KY, Chng HH, Koh ET, Chia HP, Leong KH, et al. The effects of ethnicity on disease patterns in 472 Orientals with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1998;25(7):1299-304.
14. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(5):409-13.
15. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-7.
16. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
17. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
18. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48-49:10-3.
19. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 1971;50(2):85-95.
20. Hopkinson ND DM, Powell RJ. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Nottingham, UK, 1989-1990. *Br J Rheumatol.* 1993;32(2):110-5.
21. Johnson AE GC, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum.* 1995;38(4):551-8.
22. Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryuz N, Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatology International.* 2012;32(4):895-908.
23. Pamuk ON, Balci MA, Donmez S, Tsokos GC. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Thrace, 2003-2014: A 12-year epidemiological study. *Lupus.* 2015.

24. Ginzler EM, Schorn K. Outcome and prognosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1988;14(1):67-78.
25. Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA, 3rd, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis. *Ann. Intern. Med.* 1995;123(1):42-53.
26. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(5):804-8.
27. Sanchez-Guerrero J, Uribe AG, Jimenez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(24):2539-49.
28. Roubey RA. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996;39(9):1444-54.
29. Pisetsky DS. Systemic Lupus Erythematosus B. Epidemiology, Pathology and Pathogenesis in: Klippel, J.H; Stone, J.H; Crofford, L.e.J;White, P.H (Eds). *Primer on the Rheumatic Diseases 2008*. p. 319-26.
30. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Advan Immunol.* 1989;44:93-151.
31. Buyon JP. Systemic lupus erythematosus A. Clinical and Laboratory Features in: Klippel, J.H; Stone, J.H; Crofford, L.e.J;White, P.H (Eds). *Primer on the Rheumatic Diseases 2008*. p. 303-18.
32. Spronk PE, ter Borg EJ, Kallenberg CG. . Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with increased C reactive protein response? *Ann Rheum Dis.* 1992;51(3):358-61.
33. Isenber DA, Snaith ML. Muscle Disease in systemic lupus erythematosus: a study of its nature, frequency and cause. *J Rheumatol.* 1981;8(6):917-24.
34. Isenberg DA. Immunoglobulin deposition in skeletal muscle in primary muscle diseases. *Q J Med.* 1983;52(207):297-310.
35. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980's: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21(1):55-64.
36. Callen JP, Klein J. Subacute cutaneous lupus erythematosus. Clinical, serologic, immunogenetic, and therapeutic considerations in seventy-two patients. *Arthritis Rheum.* 1988;31(8):1007-13.
37. Mandell BF. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;17(2):126-41.

38. Khamashta MA, Cervera R, Asherson RA, Font J, Gil A, Coltart DJ, et al. Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1990;335(8705):1541-4.
39. Leung WH WK, Lau CP, Wong CK, Liu HW. Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus *Am J Med*. 1990;89(4):411-9.
40. Haupt HM, Moore GW, Hutchins GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med*. 1981;71(5):791-8.
41. Keane MP, Lynch JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000;55(2):159-66.
42. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):241-50.
43. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2013;7:87-95.
44. Lockshin MD, Reinitz E, Druzin ML, Murrman M, Estes D. Lupus pregnancy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med*. 1984;77(5):893-8.
45. Lockshin MD. Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen. *Arthritis Rheum*. 1989;32(6):665-70.
46. Buyon JP, Tamerius J, Ordorica S, Young B, Abramson SB. Activation of the alternative complement pathway accompanies disease flares in systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Arthritis Rheum*. 1992;35(1):55-61.
47. Derksen RH, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;50(4):1028-39.
48. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
49. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Sci USA*. 1990;87(11):4120-4.
50. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(3):150-4.
51. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(6):983-7.

52. Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas--a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002;55(3):209-19.
53. Wofsy D, Seaman WE. Successful treatment of autoimmunity in NZB/NZW F1 mice with monoclonal antibody to L3T4. *J Exp Med.* 1985;161(2):378-91.
54. Mihara M, Ohsugi Y, Saito K, Miyai T, Togashi M, Ono S, et al. Immunologic abnormality in NZB/NZW F1 mice. Thymus-independent occurrence of B cell abnormality and requirement for T cells in the development of autoimmune disease, as evidenced by an analysis of the athymic nude individuals. *J Immunol.* 1988;141(1):85-90.
55. Griffiths B, Emery P. The treatment of lupus with cyclosporin A. *Lupus.* 2001;10(3):165-70.
56. Austin HA, 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314(10):614-9.
57. Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Robledo I, Vela-Ojeda J, Vadillo-Buenfil M, Rosas-Cabral A, et al. Long-term effectiveness of danazol corticosteroids and cytotoxic drugs in the treatment of hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12(1):52-7.
58. Manzi SK, A. H. . Systemic Lupus Erythematosus C. Treatment and Assessment in: Klippel, J.H; Stone, J.H; Crofford, L.e.J;White, P.H (Eds). *Primer on the Rheumatic Diseases.* 2008. p. 327-37.
59. Moroni G, Tantarini F, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Poli F, et al. The long-term prognosis of renal transplantation in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(5):903-11.
60. Ponticelli C, Moroni G. Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14(1):95-8.
61. Kim SS, Kirou KA, Erkan D. Belimumab in systemic lupus erythematosus: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012;3(1):11-23.
62. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(10):3161-9.
63. Llorente L, Richaud-Patin Y, Garcia-Padilla C, Claret E, Jakez-Ocampo J, Cardiel MH, et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1790-800.
64. Abul K. Abbas AHL, Shiv Pillai. *Cellular and Molecular Immunology.* 6 ed: Saunders; 2007. 572 p.

65. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol.* 2010;28:157-83.
66. Sjöberg AP, Trouw LA, Blom AM. Complement activation and inhibition: a delicate balance. *Trends Immunol.* 2009;30(2):83-90.
67. Molina H, Holers VM, Li B, Fung Y, Mariathasan S, Goellner J, et al. Markedly impaired humoral immune response in mice deficient in complement receptors 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(8):3357-61.
68. Qu H, Ricklin D, Lambris JD. Recent developments in low molecular weight complement inhibitors. *Mol Immunol.* 2009;47(2-3):185-95.
69. Schafranski MD, Stier A, Nisihara R, Messias-Reason IJ. Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic heart disease: a beneficial role for MBL deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(3):521-5.
70. Endo Y, Takahashi M, Fujita T. Lectin complement system and pattern recognition. *Immunobiology.* 2006;211(4):283-93.
71. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *Intern Med J.* 2005;35(9):548-55.
72. Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I, et al. Association of mannose binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):311-4.
73. Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt RE, Kaufman KM, Harley JB, et al. The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(12):3966-74.
74. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, Rittirsch D, Neff TA, McGuire SR, et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nature medicine.* 2006;12(6):682-7.
75. Meri S, Jarva H. Complement regulation. *Vox sanguinis.* 1998;74 Suppl 2:291-302.
76. Chung LP, Bentley DR, Reid KB. Molecular cloning and characterization of the cDNA coding for C4b-binding protein, a regulatory protein of the classical pathway of the human complement system. *Biochem J.* 1985;230(1):133-41.
77. Weiler JM, Daha MR, Austen KF, Fearon DT. Control of the amplification convertase of complement by the plasma protein beta1H. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1976;73(9):3268-72.
78. Fearon DT. Cellular receptors for fragments of the third component of complement. *Immunol Today.* 1984;5(4):105-10.

79. Seya T, Turner JR, Atkinson JP. Purification and characterization of a membrane protein (gp45-70) that is a cofactor for cleavage of C3b and C4b. *J Exp Med*. 1986;163(4):837-55.
80. Nicholson-Weller A, March JP, Rosenfeld SI, Austen KF. Affected erythrocytes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are deficient in the complement regulatory protein, decay accelerating factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983;80(16):5066-70.
81. Bjorge L, Hakulinen J, Wahlstrom T, Matre R, Meri S. Complement-regulatory proteins in ovarian malignancies. *Int J Cancer*. 1997;70(1):14-25.
82. Meri S, Morgan BP, Davies A, Daniels RH, Olavesen MG, Waldmann H, et al. Human protectin (CD59), an 18,000-20,000 MW complement lysis restricting factor, inhibits C5b-8 catalysed insertion of C9 into lipid bilayers. *Immunology*. 1990;71(1):1-9.
83. Appel GB, Cook HT, Hageman G, Jennette JC, Kashgarian M, Kirschfink M, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(5):1392-403.
84. Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. *Medicine*. 1997;76(2):63-93.
85. Truedsson L, Sturfelt G, Johansen P, Nived O, Thuresson B. Sharing of MHC haplotypes among patients with systemic lupus erythematosus from unrelated Caucasian multicase families: disease association with the extended haplotype [HLA-B8, SC01, DR17]. *Rheumatol*. 1995;22(10):1852-61.
86. Jonsson G, Truedsson L, Sturfelt G, Oxelius VA, Braconier JH, Sjöholm AG. Hereditary C2 deficiency in Sweden: frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(1):23-34.
87. Sturfelt G, Truedsson L. Complement and its breakdown products in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(10):1227-32.
88. Walport MJ, Lachmann PJ. Erythrocyte complement receptor type 1, immune complexes, and the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 1988;31(2):153-8.
89. Taylor PR, Carugati A, Fadok VA, Cook HT, Andrews M, Carroll MC, et al. A hierarchical role for classical pathway complement proteins in the clearance of apoptotic cells in vivo. *J Exp Med*. 2000;192(3):359-66.
90. Carroll MC. A protective role for innate immunity in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(10):825-31.
91. Ronnblom L, Alm GV. The natural interferon-alpha producing cells in systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol*. 2002;63(12):1181-93.
92. Teixeira JE, Costa RS, Lachmann PJ, Wurzner R, Barbosa JE. CR1 stump peptide and terminal complement complexes are found in the glomeruli of lupus nephritis patients. *Clin Exp Immunol*. 1996;105(3):497-503.

93. Nived O, Sturfelt G. ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: complement components. *Lupus*. 2004;13(11):877-9.
94. Nagano Y, Kojima Y. [Inhibition of vaccinia infection by a liquid factor in tissues infected by homologous virus]. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1958;152(11):1627-9.
95. Decker T, Muller M, Stockinger S. The yin and yang of type I interferon activity in bacterial infection. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(9):675-87.
96. Weissmann C, Weber H. The interferon genes. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1986;33:251-300.
97. Trinchieri G. Type I interferon: friend or foe? *J Exp Med*. 2010;207(10):2053-63.
98. Aslan N, Ayyıldız A. İnterferon Reseptör Sistemleri Ve Sinyal İleti Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 1998;18(6):351-9s.
99. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN- α in systemic lupus erythematosus. *Science*. 2001;294(5546):1540-3.
100. Davidson A. The rationale for BAFF inhibition in systemic lupus erythematosus. *Current rheumatology reports*. 2012;14(4):295-302.
101. Trembl LS, Carlesso G, Hoek KL, Stadanlick JE, Kambayashi T, Bram RJ, et al. TLR stimulation modifies BlyS receptor expression in follicular and marginal zone B cells. *J Immunol*. 2007;178(12):7531-9.
102. Liu Z, Davidson A. BAFF inhibition: a new class of drugs for the treatment of autoimmunity. *Exp Cell Res*. 2011;317(9):1270-7.
103. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Ferrannini E, Ferri C, Fallahi P. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)10 in autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(3):272-80.
104. Funauchi M, Ikoma S, Enomoto H, Horiuchi A. Decreased Th1-like and increased Th2-like cells in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(3):219-24.
105. Prud'homme GJ, Kono DH, Theofilopoulos AN. Quantitative polymerase chain reaction analysis reveals marked overexpression of interleukin-1 β , interleukin-1 and interferon- γ mRNA in the lymph nodes of lupus-prone mice. *Mol Immunol*. 1995;32(7):495-503.
106. Flier J, Boorsma DM, van Beek PJ, Nieboer C, Stoof TJ, Willemze R, et al. Differential expression of CXCR3 targeting chemokines CXCL10, CXCL9, and CXCL11 in different types of skin inflammation. *J Pathol*. 2001;194(4):398-405.

107. Gambichler T, Genc Z, Skrygan M, Scola N, Tigges C, Terras S, et al. Cytokine and chemokine ligand expression in cutaneous lupus erythematosus. *Eur J Dermatol.* 2012;22(3):319-23.
108. Narumi S, Takeuchi T, Kobayashi Y, Konishi K. Serum levels of ifn-inducible PROTEIN-10 relating to the activity of systemic lupus erythematosus. *Cytokine.* 2000;12(10):1561-5.
109. Toledano P, Sarbu N, Espinosa G, Bargallo N, Cervera R. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: magnetic resonance imaging findings and correlation with clinical and immunological features. *Autoimmunity reviews.* 2013;12(12):1166-70.
110. Sciascia S, Bertolaccini ML, Baldovino S, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Overview on classification criteria. *Autoimmunity reviews.* 2013;12(3):426-9.
111. Kohl J. Anaphylatoxins and infectious and non-infectious inflammatory diseases. *Mol Immunol.* 2001;38(2-3):175-87.
112. Bokisch VA, Muller-Eberhard HJ. Anaphylatoxin inactivator of human plasma: its isolation and characterization as a carboxypeptidase. *J Clin Invest.* 1970;49(12):2427-36.
113. Charriaut C, Senik A, Kolb JP, Barel M, Frade R. Inhibition of in vitro natural killer activity by the third component of complement: role for the C3a fragment. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;79(19):6003-7.
114. Kalant D, Cain SA, Maslowska M, Sniderman AD, Cianflone K, Monk PN. The chemoattractant receptor-like protein C5L2 binds the C3a des-Arg77/acylation-stimulating protein. *J Biol Chem.* 2003;278(13):11123-9.
115. Stove S, Welte T, Wagner TO, Kola A, Klos A, Bautsch W, et al. Circulating complement proteins in patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996;3(2):175-83.
116. Belmont HM, Buyon J, Giorno R, Abramson S. Up-regulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus. The Schwartzman phenomenon revisited. *Arthritis Rheum.* 1994;37(3):376-83.
117. Broxmeyer HE, Kim CH, Cooper SH, Hangoc G, Hromas R, Pelus LM. Effects of CC, CXC, C, and CX3C chemokines on proliferation of myeloid progenitor cells, and insights into SDF-1-induced chemotaxis of progenitors. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;872:142-62; discussion 63.
118. Bleul CC, Fuhlbrigge RC, Casasnovas JM, Aiuti A, Springer TA. A highly efficacious lymphocyte chemoattractant, stromal cell-derived factor 1 (SDF-1). *J Exp Med.* 1996;184(3):1101-9.
119. Momcilovic M, Mostarica-Stojkovic M, Miljkovic D. CXCL12 in control of neuroinflammation. *Immunologic research.* 2012;52(1-2):53-63.

120. Wang A, Fairhurst AM, Tus K, Subramanian S, Liu Y, Lin F, et al. CXCR4/CXCL12 hyperexpression plays a pivotal role in the pathogenesis of lupus. *J Immunol.* 2009;182(7):4448-58.
121. Garlatti V, Martin L, Lacroix M, Gout E, Arlaud GJ, Thielens NM, et al. Structural insights into the recognition properties of human ficolins. *J Innate Immun.* 2010;2(1):17-23.
122. Munthe-Fog L, Hummelshoj T, Honore C, Moller ME, Skjoedt MO, Palsgaard I, et al. Variation in FCN1 affects biosynthesis of ficolin-1 and is associated with outcome of systemic inflammation. *Genes and immunity.* 2012;13(7):515-22.
123. Munthe-Fog L, Hummelshoj T, Hansen BE, Koch C, Madsen HO, Skjodt K, et al. The impact of FCN2 polymorphisms and haplotypes on the Ficolin-2 serum levels. *Scand J Immunol.* 2007;65(4):383-92.
124. Hummelshoj T, Fog LM, Madsen HO, Sim RB, Garred P. Comparative study of the human ficolins reveals unique features of Ficolin-3 (Hakata antigen). *Mol Immunol.* 2008;45(6):1623-32.
125. Watanabe H, Saito R, Asano T, Sato S, Iwadate H, Kobayashi H, et al. Serum L-ficolin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2012;22(6):899-902.
126. Nisihara RM, Magrini F, Mocelin V, Messias-Reason IJ. Deposition of the lectin pathway of complement in renal biopsies of lupus nephritis patients. *Hum Immunol.* 2013;74(8):907-10.
127. Carroll MC. The role of complement and complement receptors in induction and regulation of immunity. *Annual review of immunology.* 1998;16:545-68.
128. Muller-Eberhard HJ, Schreiber RD. Molecular biology and chemistry of the alternative pathway of complement. *Adv Immunol.* 1980;29:1-53.
129. Schreiber RD, Pangburn MK, Lesavre PH, Muller-Eberhard HJ. Initiation of the alternative pathway of complement: recognition of activators by bound C3b and assembly of the entire pathway from six isolated proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1978;75(8):3948-52.
130. Watanabe H, Noguchi E, Shio K, Iwadate H, Kobayashi H, Ohira H. Usefulness of complement split product, Bb, as a clinical marker for disease activity of lupus nephritis. *Fukushima J. Med. Sci.* 2006;52(2):103-9.
131. Sun CL, Zhang FZ, Li P, Bi LQ. LL-37 expression in the skin in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(9):904-11.
132. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):261-6.
133. Lam GK, Petri M. Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S120-32.

134. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-9.
135. Porcel JM, Ordi J, Castro-Salomo A, Vilardell M, Rodrigo MJ, Gene T, et al. The value of complement activation products in the assessment of systemic lupus erythematosus flares. *Clin Immunol Immunopathol.* 1995;74(3):283-8.
136. Hopkins P, Belmont HM, Buyon J, Philips M, Weissmann G, Abramson SB. Increased Levels of Plasma Anaphylatoxins in Systemic Lupus-Erythematosus Predict Flares of the Disease and May Elicit Vascular Injury in Lupus Cerebritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(5):632-41.
137. Polley MJ, Nachman RL. Human platelet activation by C3a and C3a des-arg. *J Exp Med.* 1983;158(2):603-15.
138. Buyon JP, Tamerius J, Belmont HM, Abramson SB. Assessment of disease activity and impending flare in patients with systemic lupus erythematosus. Comparison of the use of complement split products and conventional measurements of complement. *Arthritis Rheum.* 1992;35(9):1028-37.
139. Manzi S, Rairie JE, Carpenter AB, Kelly RH, Jagarlapudi SP, Sereika SM, et al. Sensitivity and specificity of plasma and urine complement split products as indicators of lupus disease activity. *Arthritis Rheum.* 1996;39(7):1178-88.
140. Brodeur JP, Ruddy S, Schwartz LB, Moxley G. Synovial fluid levels of complement SC5b-9 and fragment Bb are elevated in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991;34(12):1531-7.
141. Robak E, Kulczycka L, Sysa-Jedrzejowska A, Wierzbowska A, Robak T. Circulating proangiogenic molecules PIGF, SDF-1 and sVCAM-1 in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur Cytokine Netw.* 2007;18(4):181-7.
142. De Klerck B, Geboes L, Hatse S, Kelchtermans H, Meyvis Y, Vermeire K, et al. Pro-inflammatory properties of stromal cell-derived factor-1 (CXCL12) in collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(6):R1208-20.
143. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slaterry C, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: a validation study. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):3098-107.
144. Bauer JW, Baechler EC, Petri M, Batliwalla FM, Crawford D, Ortmann WA, et al. Elevated serum levels of interferon-regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus. *PLoS Med.* 2006;3(12):e491.
145. Marie MA, Abu Khalil RE, Habib HM. Urinary CXCL10: a marker of nephritis in lupus patients. *Reumatismo.* 2013;65(6):292-7.

146. Abujam B, Cheekatla S, Aggarwal A. Urinary CXCL-10/IP-10 and MCP-1 as markers to assess activity of lupus nephritis. *Lupus*. 2013;22:614-23.
147. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5.
148. Yu Y, Su K. Neutrophil Extracellular Traps and Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Cell Immunol*. 2013;4.
149. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, Back W, Gross WL, Werb Z, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med*. 2009;15(6):623-5.
150. Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010;107(21):9813-8.
151. Leffler J, Martin M, Gullstrand B, Tyden H, Lood C, Truedsson L, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol*. 2012;188(7):3522-31.
152. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011;3(73):73ra19.
153. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2011;3(73):73ra20.
154. Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune WJ, Chevrier M, Ryel J, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(8):2453-9.
155. Zollars E, Bienkowska J, Czerkowicz J, Allaire N, Ranger AM, Magder L, et al. BAFF (B cell activating factor) transcript level in peripheral blood of patients with SLE is associated with same-day disease activity as well as global activity over the next year. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000063.

EKLER



EK 1.

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI						
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye						
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2013/55				
	PROTOKOL ADI	Sistemik Lupus Eritematozusta Tıp I Interferon Cevabı ve Kompleman Aktivasyonunun Klinik Bulgularla İlişkisi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI / ADI	Prof. Dr. Ömer Nuri PAMUK				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 07/02	Tarih: 27.03.2013				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ömer Nuri PAMUK'un sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Kübra SAÇAR'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Halim TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Hast. A.D.	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

EK 2.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa 0535 3491322 numaralı cep telefonundan Prof. Dr. Ömer Nuri Pamuk'a başvurabilirsiniz.

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. **Araştırmanın bilimsel adı:** Sistemik Lupus Eritematozusta tip 1 interferon cevabı ve kompleman aktivasyonunun klinik bulgularla ilişkisi
- b. **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Lupus (Sistemik lupus eritematozus, SLE) hastalığında görülen sorunlar ve bu sorunlarla ilişkili vücudumuzda bulunan iltihapta yükselen bazı maddelerin ilişkisinin belirlenmesi
- c. **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Prof.Dr. Ömer Nuri Pamuk, Romatoloji Bilim Dalı
- d. **Araştırmanın içeriği:** Normal poliklinik takipleriniz esnasında sizlerden ve hasta grubundan alınmış olan kanlardan kan tahlili yapılacaktır. Sizden ve size ait Romatoloji poliklinik dosyalarınızdan çalışma için gerekli olabilecek bilgiler kaydedilecektir.
- e. **Araştırmanın amacı:** Sistemik lupus eritematozus patogeneğinde rol oynayan tip 1 interferon cevabı ve kompleman aktivasyonu ilişkili sitokinlerin klinik bulgularla ilişkisinin belirlenmesi
- f. **Araştırmanın niteliği:** Kan biyokimyasal incelemesi (sizden alınan kan örneklerinden çalışılacaktır).
- g. **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 01 Nisan – 01 Eylül 2013
- h. **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 200 kişi (100 hasta, 100 kontrol)
- i. **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** 18 yaşından büyük olup, lupus hastalığı veya devamlı takip, tedavi gerektirecek herhangi bir hastalığınız olmaması nedeniyle sizi kontrol grubuna dahil etmek istiyoruz. Siz tetkik edilen hastalık

yönünden sağlıklı olduğunuz için seçildiniz. Hasta grubuna ise Romatoloji polikliniğine giden, lupus (SLE) hastalığı tanısı almış, 18 yaşından büyük hastalar alınacaktır.

j. Araştırmada uygulanacak yöntemler: Sizlerden alınan kanlardan çeşitli laboratuvar yöntemleriyle biyokimyasal inceleme yapılacaktır.

2. **Uygulama Sırasında Karşılaşabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:** Rutin poliklinik takipleri sırasında sizlerden alınmış olan kanlardan çalışılacağı için sizin açınızdan herhangi bir risk bulunmamaktadır.
3. **Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:** SLE tüm dünyada görülen oldukça heterojen bir hastalıktır. Doğal immun sistem yanında adaptif immun sistem de hastalık patogenezinde ve seyrinde oldukça aktiftir. Doğal immun sistemin önemli bir komponenti olan kompleman sistemi SLE patogenezinde direk olarak katılmaktadır. Son olarak, 50 yıl aradan sonra, SLE’de B hücrelerin patogenezdaki rolüne yönelik araştırmaların neticesinde B hücrelerin uyarılmasını sağlayan bir faktör BLyS veya BAFF’a yönelik bir antikor olan anti-BLyS (belimumab) SLE tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır. Kompleman sistemi ve SLE’de artmış olduğu bilinen tip I IFN sistemi gelecekte tedavi hedefi olabilir. Bu nedenle hem kompleman sistemi hem de tip I IFN cevabının bilinmesi, klinik bulgularla ilişkilerinin gözden geçirilmesi ve bu sistemler hakkında yeni, daha güvenilir biyomarker saptanması oldukça önem taşımaktadır.
4. **Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:** Yok
5. **Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:**
 - a. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak haklarınız konusunda bilgi almak için bağlantı kuracağınız kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası. (Prof. Dr. Ömer Nuri Pamuk, Trakya Üniv. Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, 0535 3491322).
6. **Araştırma Giderleri ve Bütçesi:** Araştırmanın masrafları tamamen Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (TÜBAP) tarafından karşılanacaktır.
7. **Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:** Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılmaktasınız ve araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahipsiniz. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğiniz anda bu çalışmadan çekilebilirsiniz. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı, çalışma programının gereklerini yerine getirmede ihmaliniz olması halinde, onayınızı almadan çalışma kapsamından çıkarabilir.
8. **Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğiniz kesin olarak gizli tutulacaktır.
9. **Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Eğer isterseniz araştırma sonunda sizlere bilgi verilecektir. Araştırma sonunda bu gen hastalıklarla ilişkili olduğu saptanırsa ve siz riskli grupta olursanız, sizlere genetik danışmanlık verilecektir.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediyimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

İmzası:

Tarih:

