

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

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARININ HAYAT  
KALİTELERİNİ DEĞERLENDİRMEK İÇİN GELİŞTİRİLMİŞ  
OLAN LUPUSPRO İSİMLİ ANKETİN ÜLKEMİZ LUPUS  
HASTALARI ÜZERİNDE GEÇERLİLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI  
VE VALİDASYONU**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ARİF KAYA**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. BERNA GÖKER**

**ANKARA  
MAYIS 2012**

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

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARININ HAYAT  
KALİTELERİNİ DEĞERLENDİRMEK İÇİN GELİŞTİRİLMİŞ  
OLAN LUPUSPRO İSİMLİ ANKETİN ÜLKEMİZ LUPUS  
HASTALARI ÜZERİNDE GEÇERLİLİĞİNİNİN ARAŞTIRILMASI  
VE VALİDASYONU**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ARİF KAYA**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. BERNA GÖKER**

**ANKARA**  
**MAYIS 2012**

T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Adı ve Soyadı:	Arif Kaya	
Baba Adı:	Faruk	
Doğum Yeri -Tarihi:	İspir – 03.05.1979	
Diploma Tarihi - Diploma No:	2002-4106	
Mezun Olduğu Fakülte:	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi	
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı - Bilim Dalı:	İç Hastalıkları- Romatoloji Bilim Dalı	
İhtisas Süresi:	Yıl: 3	Ay:0
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı	

TEZ TUTANAĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarının Hayat Kalitelerini Değerlendirmek İçin Geliştirilmiş Olan Lupuspro İsimli Anketin Ülkemiz Lupus Hastaları Üzerinde Geçerliliğininin Araştırılması Ve Validasyonu

JÜRİ KARARI: Tez Sınavından başarı ile geçmiştir. 24.04.2012

JÜRİ ÜYELERİ:

Prof. Dr. Berna Göker (Bilim Dalı Başkanı, Tez yöneticisi)

Prof. Dr. Şeminur Haznedaroğlu (Romatoloji)

Prof. Dr. Yasemin Erten (Nefroloji)

*Berna Göker*  
*Şeminur Haznedaroğlu*  
*Yasemin Erten*

## TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlamamda katkı ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım; Sn. Prof. Dr. Berna Göker, Sn. Prof. Dr. Şeminur Haznedaroğlu, Sn. Prof. Dr. M. Akif Öztürk'e; çalışma arkadaşlarım Dr. M. Engin Tezcan, Dr. Abdurrahman Tufan, Dr. Rıdvan Mercan, Dr. Berivan Bitik'e ve sahip olduğum en değerli Őey olan aileme teşekkürlerimi sunarım...

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR .....	v
TABLolar DİZİNİ .....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sistemik Lupus Eritematozus .....	3
2.1.1. Sistemik Lupus Eritematozus'un Epidemiyolojisi .....	5
2.1.2. Sistemik Lupus Eritematozus'un Patogenezi .....	6
2.1.3. Sistemik Lupus Eritematozus'un Klinik Bulguları .....	7
2.1.3.1. Genel Bulgular .....	7
2.1.3.2. Cilt Tutulumuna Ait Bulgular .....	8
2.1.3.3. Kas-İskelet Sistemi Tutulumuna Ait Bulgular.....	8
2.1.3.4. Böbrek Tutulumuna Ait Bulgular .....	10
2.1.3.5. Sinir Sistemi Tutulumuna Ait Bulgular .....	13
2.1.3.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumuna Ait Bulgular.....	15
2.1.3.7. Hematolojik Bulgular .....	16
2.1.3.8. Akciğer Tutulumuna Ait Bulgular .....	17
2.1.3.9. Kalp Tutulumuna Ait Bulgular .....	18
2.1.3.10. Göz Tutulumu .....	19
2.1.4. Anti-Fosfolipid Antikor Sendromu .....	20
2.1.5. Gebelik ve Lupus.....	20
2.1.6. Sistemik Lupus Eritematozus'un Tedavisi .....	22
2.2. LupusPRO .....	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	25
3.1. LupusPRO Formunun Türkçe'ye Çevrilmesi .....	26
3.2. Hastalar .....	26
3.3. Çalışma Prosedürü .....	26

3.3.1. LupusPRO Alt Birim Skorlarının Hesaplanması .....	28
3.3.2. SF-36 Alt Birim Skorlarının Hesaplanması .....	30
3.4. Verilerin Analizi .....	33
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA .....	40
6. SONUÇLAR .....	46
7. KAYNAKLAR .....	48
8. ÖZET .....	66
9. SUMMARY .....	67
10. EKLER.....	68
11. ÖZGEÇMİŞ .....	76

## KISALTMALAR

SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
ACR	: American College of Rheumatology ‘Amerikan Romatoloji Cemiyeti’
QoL	: Quality of Life, ‘Hayat kalitesi’
HRQoL	: Health Related Quality of Life, ‘Sağlıkla ilişkili hayat kalitesi’
Non-HRQoL	: Non- Health Related Quality of Life, ‘Sağlıkla ilişkili olmayan hayat kalitesi’
PROM	: Patient Reported Outcome Measure, ‘Hasta kaynaklı değerlendirme ölçütü’
SF-36	: Short Form-36, ‘Kısa Form-36
SF-6D	: Short Form-6 Dimension, ‘Kısa Form-6Boyut
FDA	: Food and Drug Administration, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
SLEDAI	: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, ‘SLE hastalık aktivite indeksi’
SLICC	: The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index
PGA	: Physician’s Global Assesment, ‘Doktorun genel değerlendirme skoru’
HSDD	: Hastanın sağlık durumundaki değişim skoru
HLA	: Human Leucocyte Antigen
SD	: Standart deviasyon

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	1997’de revize edilen ACR SLE sınıflandırma kriterleri .....	4
<b>Tablo 2.</b>	Lupus nefritinin uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Grubu’nun histopatoloji sınıflaması (2004).....	12
<b>Tablo 3.</b>	SLE ve Nöropsikiyatrik tutulum şekilleri.....	14
<b>Tablo 4.</b>	LupusPRO alt birimlerinin içerdiği sorular ve ters puanlama gereken birimler .....	29
<b>Tablo 5.</b>	SF-36 alt birim skorlarının hesaplanması için puanlamaya alınan sorular.....	31
<b>Tablo 6.</b>	SF-36 puanlama cetveli .....	32
<b>Tablo 7.</b>	Dönüştürülmüş puanın hesaplanmasında kullanılan puan tablosu.....	33
<b>Tablo 8.</b>	ACR kriterlerinin ve serolojik bulguların hastalarda bulunma oranları .....	36
<b>Tablo 9.</b>	SF-36 formunun alt birimlerine göre skor ortalamaları.....	37
<b>Tablo 10.</b>	LupusPRO formlarının alt birimlere göre ortalama skorları ve internal tutarlılık ve test/retest tutarlılık analiz sonuçları .....	38
<b>Tablo 11.</b>	LupusPRO formunun geçerlilik analizi sonuçları .....	39



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik lupus eritematozus (SLE) genel olarak doğurganlık çağındaki bayanları tutan sebebi belli olmayan otoimmün bir hastalıktır. Genetik yatkınlığı olan insanlarda çevresel faktörlerin tetiklemesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir [1]. Otoimmün tiroidit, myasthenia gravis veya tip 1 diyabet gibi organ spesifik otoimmün hastalıkların aksine vücudun birçok dokusunda, özellikle hücre çekirdeği elemanları olmak üzere çeşitli hücre içi yapılara yönelik antikorların ve immün komplekslerin yol açtığı hasarlanma ile seyrebilmektedir. Hastalık, basit bir cilt tutulumundan ibaret olabileceği gibi, böbrek ve merkezi sinir sistemi gibi hayatı tehdit edebilen ciddi organ tutulumlarının olduğu değişik klinik tablolar halinde de ortaya çıkabilir. Böbrekler, cilt, sinir sistemi, kanın hücresel elemanları, eklemler başta olmak üzere akciğerler, karaciğer, kalp ve damarlar gibi vücudun birçok organ ve sistemi hastalık başlangıcında veya seyrinde tutulabilmektedir [2].

Hastalığın seyri kişiden kişiye değişebilmekte, coğrafi ve etnik bölgelere göre farklı olabilmektedir. Hastalık siyah ırktan olan kadınlarda beyaz ırktan olan kadınlara göre 3-4 kat daha sık görülmekte, daha şiddetli seyretmekte ve daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Irk, etnik köken ve sosyo-ekonomik şartlara göre değişiklik göstermekle birlikte, SLE'un sıklığı genel toplumda yaklaşık 1:2000 olarak bildirilmektedir ve görülme oranı kadınlarda erkeklere göre 6-10 kat daha fazladır [3]. Günümüzde tedavi şartlarının iyileşmesi ve erken teşhis olanaklarının artması sayesinde hastalıktan ölüm oranları azalmıştır [4].

SLE'un hastalar üzerinde, fiziksel, sosyal ve psikolojik yönlerden etkileri olduğu gibi global hayat kalitesi üzerine de olumsuz yönde etkileri olmaktadır. Lupus hastalarında sağlık düzeyinin göstergesi olarak hastalık aktivite indeksleri, hasar indeksleri veya prematür mortalite gibi klinik temelli ölçütler kullanılmaktadır. Bununla birlikte hastaların durumlarını kendilerinin belirtmesine dayanan 'hasta kaynaklı durum değerlendirmesi'(Patient Reported Outcome Measure, PROM) şeklinde değerlendirme ölçütleri de bulunmaktadır [5-7]. Klinik çalışmalar sırasında, SLE hastalık aktivitesini değerlendirmek için klinik indekslerin yanında bir PROM kullanılması önemle tavsiye edilmektedir [5, 8, 9]. Hatta Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yeni tedavilerin lisans alması ve tavsiye edilmesi için yapılan çalışmalarda PROM kullanılması gerekli görülmektedir [10, 11]. Bir sağlık terimi olarak 'hayat kalitesi'(quality of life – QOL) dinamik bir değerlendirmeyi ifade etmekte olup, hastalıkların fiziksel, mental ve sosyal etkilerine karşın hastaların bireysel yanıtlarını değerlendirmektedir. Buna ek olarak, kronik hastalığın gidişatında hastaların tedavilerinden ne kadar tatmin oldukları da değerlendirilebilmektedir [12].

LupusPRO, Amerika'da yaşayan SLE hastaları için hazırlanmış, SLE'a spesifik bir hayat kalitesi değerlendirme aracıdır [13]. Bu çalışma ile LupusPRO'nun Türkçeye çevrilmesi ve Türkçe konuşan hastalar için uygun olup olmadığının incelenmesinin yanında SLE'un hastalarımızın hayat kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sistemik Lupus Eritematozus

SLE sebebi bilinmeyen, kronik, inflamatuvar, birçok sistemi tutabilen bir otoimmün hastalıktır. Hücrel yapıardan özellikle çekirdek komponentlerine karşı oluşan antikorlar ve bunlarla ilişkili immün kompleks yapıların sebep olduğu inflamasyon hastalığın patogenezesinden sorumlu tutulmaktadır [14].

Son olarak 1997 yılında güncellenen Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR, American College of Rheumatology) SLE sınıflama kriterlerine göre (Tablo 1), hastalığın seyrinde bu kriterlerden dördünün veya daha fazlasının bir hastada olması durumunda, bu hasta SLE olarak sınıflanabilmektedir [15].

SLE’de hastalık aktivitesinin objektif olarak değerlendirilebilmesi için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. En çok kullanılanları BILAG, SLEDAI ve SLAM skorlarıdır. Bu ölçekler, klinik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş olup hastalık aktivitesini, tedavi gereksinimlerini esas alarak skorlayan ve tutulan tüm organ ve sistemleri ele almaktadır [16-18].

Hastalık aktivitesi gibi, hastalığa bağılı geri dönüşümü olmayan değişiklikleri ele alan hasar/sekel skorları da mevcuttur. “The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology

(SLICC/ACR) Damage Index” bu amaçla en yaygın kullanım gören skorlama sistemidir [19].

**Tablo 1.** 1997’de revize edilen ACR SLE sınıflandırma kriterleri

Malar raş	Yanak ve burun sırtında, nazolabial olukları tutmayan düz veya kabarık eritem
Diskoid raş	Üzerinde foliküler tıkaçlar ve keratotik pullanma gösteren deriden kabarık eritemli plaklar; eskiyen lezyonlarda atrofik skarlaşma meydana gelebilir.
Fotosensitivite	Öyküyle saptanan ya da doktorun gözlemlediği güneş ışığına (ultraviyole ışın) yanıt olarak gelişen deri döküntüsü
Oral ülserler	Doktor tarafından saptanmış, sıklıkla ağrısız, oral ya da nazofaringeal ülser
Artrit	İki veya daha fazla periferik eklemde gözlenen şişlik, hassasiyet, efüzyonla karakterize noneroziv artrit
Serozit	a. Plörezi; plöritik ağrı, fizik muayenede frotman duyulması ve/veya plevral efüzyon bulguları b. Perikardit; frotman duyulması, EKG/EKO bulguları ile dökümante edilmesi, radyolojik incelemede görülmesi,
Böbrek tutulumu	Günde 0, 5 gr/dl’nin üzerinde veya idrar stick’i ile 3+ ve üzerinde proteinüri veya hücre sel silendirler (eritrosit, granüler, tübüler veya karışık)
Nörolojik tutulum	Konvülsiyonlar (metabolik bozukluğa veya ilaca bağlı olmamalı) veya Psikoz (metabolik bozukluğa veya ilaca bağlı olmamalı)
Hematolojik bozukluk	a) Hemolitik anemi (retikülositozla birlikte olan) veya b) Lökopeni (En az 2 kez < 4000/mm <sup>3</sup> ) veya c) Lenfopeni (En az 2 kez < 1500/mm <sup>3</sup> ) veya d) Trombositopeni (En az 2 kez < 100.000/mm <sup>3</sup> ) (bunlara neden olacak ilaç kullanımının olmaması)
İmmunolojik bozukluk	a) AntidsDNA pozitifliği veya b) AntiSm pozitifliği veya c) Antifosfolipid antikorları pozitifliği: (1) antikardiyolipin IgM ya da IgG antikor pozitifliği, (2) standart yöntemle pozitif lupus antikoagülan testi ya da (3) yalancı pozitif sifiliz testi
ANA pozitifliği	İlaca bağlı olmayan immunofloresan yöntemi veya eşdeğeri ile saptanmış anormal titrede ANA pozitifliği

**Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40: 1725, 1997’den alınmıştır. Sınıflandırma rehberi: ≥4 kriteri pozitif olan olgular SLE olarak sınıflanabilir.

ANA: anti-nükleer antikor; EKG: elektrokardiyogram, EKO: ekokardiyografi

### 2.1.1. Sistemik Lupus Eritematozus'un Epidemiyolojisi

SLE'un sıklığı açısından toplumlara göre farklılıklar bulunmaktadır. Ortalama SLE prevalansının Amerika'da 15-50/100.000 olduğu düşünülmektedir [20]. Birmingham çalışmasında SLE prevalansı beyaz hastalarda 20.7/100.000 olarak saptanırken, Afrika kökenli hastalarda 5 kat daha fazla (111.8/100.000) ve Asya kökenli hastalarda ise 2 kat daha fazla (46,7/100.000) olarak saptanmıştır [21]. Diğer toplumlarda da değişen oranlarda prevalans değerleri bildirilmiştir. Bununla birlikte ülkemizde, Çakır ve arkadaşlarının Trakya bölgesinde romatolojik hastalıkların sıklığını araştırmak üzere 17835 kişi üzerinde yaptıkları tarama çalışmasında lupus sıklığı 59/100000 olarak bulunmuştur [22].

Çalışmalarda kadın cinsten lupus sıklığının belirgin olarak daha fazla olduğu görülmüş ve hastalığın en sık olarak 3.-4. dekatlarda ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Genel popülasyonda kadın/erkek oranı 6-10/1 kadardır. Çocuk ve yaşlılarda bu oran 2/1'e kadar inmektedir [3].

Hastalığın ortaya çıkış şekli, serolojisi ve morbiditesi açısından en önemli belirleyicilerden biri ırk faktörüdür. Hispanikler'de, Afrika kökenli Amerikalılar'da, Afrikalılar'da, Güney Asyalılar'da ve Çinliler'de hastalık, beyaz ırka göre daha erken yaşlarda başlamakta ve ciddi renal, hematolojik, serozal ve nöropsikiyatrik tutulumlar daha fazla görülmektedir [23, 24].

Araştırmalar sonucunda 10 yıllık sağkalım oranlarının %77-80, 20 yıllık sağkalım oranlarının ise %70'lere ulaştığı gösterilmiştir [25]. Hastalığa bağlı sağ

kalım oranlarının artması, hastaların daha erken tanı almasına, tedavide kullanılan ajanların artması ve yan etkilerinin en iyi şekilde takip edilmesine bağlanmıştır [4].

### **2.1.2. Sistemik Lupus Eritematozus'un Patogenezi**

Birçok organı hedef alabilen, çok hafif hastalık tablosundan major organ tutulumlarına kadar değişik klinik durumlara neden olabilen SLE'nin etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Nükleer protein komponentlerine karşı yüksek titrede otoantikörlerin varlığı, dolaşımda immün kompleks bulunması ve komplemanların tüketimi hastalığın temel özelliğidir [1, 2]. Patogeneze yönelik öne sürülen mekanizmalardan birine göre apoptotik hücrelerin klirensindeki yetersizlik ve bunların makrofajlar tarafından uygunsuz şekilde alınması sonrasında T ve B hücrelere sunulmasıyla gelişen otoimmün süreç hastalığın gelişiminden sorumlu tutulmuştur [26]. Ayrıca immün toleransın kaybı, antijenik yükün artması, aşırı yardımcı T hücre aktiivitesi, defektif B hücre süpresyonu ve Th1'in Th2 immün cevaba kayması, B hücre hiperreaktivitesine ve patolojik otoantikörlerin üretimine neden olmaktadır [27, 28].

Otoantikör varlığı hastalık gelişimi için tek başına yeterli olmamaktadır, çünkü, anti-DNA antikörlerinin SLE klinik bulgularının gelişiminden ortalama 2,7 yıl önce pozitifleştiği, anti-nükleer antikörlerin (ANA) ise daha da önceden pozitifleştiği gösterilmiştir. ANA alt tiplerinden olan anti-Sm ve anti-RNP antikörlerinin ise hastalığın ortaya çıkmasından hemen önce pozitifleştiği

bildirilmiştir [29]. SLE'un kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesi, doğurganlık çağındaki kadınlarda kadın/erkek oranı 9/1 iken, geç dönem başlayan veya çocukluk döneminde başlayan SLE olgularında bu oranın daha düşük olması, etiolojide hormonal faktörlerin önemli olduğunu gösteren bulgulardır [30, 31].

Tek yumurta ikizlerinde hastalığın birinde varken diğerinde görülme oranının dizotik ikizlere göre yaklaşık 10 kat daha fazla olması ve hastaların birinci derece yakınlarında hastalığın normal popülasyona oranla 5 ile 29 kat arasında daha sık görülmesi gibi bulgulardan dolayı SLE için genetik bir yatkınlık olduğu düşünülmektedir [32-34]. HLA klas III haplotipleri, HLA DR2 ve DR3'ün SLE ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [35-38]. C1q eksikliği ile SLE gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır [39, 40].

### **2.1.3. Sistemik Lupus Eritematozus'un Klinik Bulguları**

#### **2.1.3.1. Genel Bulgular**

Ateş, kilo kaybı, güçsüzlük gibi genel semptomlar SLE'de gözlenen nonspesifik bulgulardır. Ateş, aktif hastalığa bağlı olabileceği gibi infeksiyonlarla da ilişkili olabilir. Kilo kaybı ise yapılan çalışmalara göre % 9 ile % 71 oranında saptanmıştır. Kilo alınması ise; genellikle nefrotik sendrom, asit, trisiklik antidepresan ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilmektedir. Keyifsizlik ve yorgunluk, hastalık aktif iken gözlenir [41].

### **2.1.3.2. Cilt Tutulumuna Ait Bulgular**

SLE hastalarının %80'den fazlasında hayatlarının herhangi bir döneminde cilt tutulumu olmaktadır. Malar raş (%50 hastada görülür), diskoid raş (%20), fotosensitivite (%70), Raynaud fenomeni, alopesi (%40), oral aft (%40), vaskülitik lezyonlar (tırnak yataklarında arteriolar spasm veya infarktüs, livedo retikularis, telenjiektazi ekstremitelerde görülen peteşial, purpurik veya ürtikeryal lezyonlar) gibi bulgular cilt muayenesinde saptanabilir [42-46].

Subakut kutanöz lupus eritematozus, SLE hastalarının %10'luk kısmında, cildin güneş gören alanlarında eritematöz plak veya psöriasisse çok benzeyen pullanma eğilimi gösteren kırmızı, yama tarzında lezyonlardır. Bu hastalarda fotosensitivite diğer lupus hastalarına göre daha belirgindir. Diskoid lupus hastalarında olduğu gibi tüm SCLE hastalarında sistemik hastalık bulguları bulunmaz. Ancak %50 hastada SLE vardır ve genellikle anti Ro antikor pozitifliği bulunmaktadır [1, 47].

### **2.1.3.3. Kas-İskelet Sistemi Tutulumuna Ait Bulgular**

Artralji veya myalji, lupus hastalarında en fazla bulunan yakınmalardır (%95) ve hastanın tıbbi merkeze başvurarak SLE tanısı almasını sağlayan temel belirtilerdir. Şişlik ve hassasiyet ile karakterli artrit lupus hastalarının %60 kadarında hastalıklarının herhangi bir döneminde tespit edilebilir [48]. Genellikle simetrik ve poliartiküler tutulum şeklinde en sık olarak el bileklerini, elin küçük



eklemlerini eklemleri ve diz eklemlerini etkiler ve genellikle romatoid artritren farklı olarak eroziv değildir. Yine de, lupus hastalarında nadiren eroziv artrit espit edilebilmektedir ve bu durum bazı araştırmacılar tarafından ‘rhupus’olarak adlandırılmaktadır. Bununla birlikte, eklemde erozyon olmaksızın hastaların %10 kadarında eklem komşu yapıların tutulması nedeni ile oluşan eklem deformiteleri (kuğu boynu, düğme iliği, çekici parmak deformiteleri gibi) saptanabilir [49-51].

Avasküler nekroz, lupuslu hastalarda %10-15 oranında görülebilmektedir [52] ve sıklıkla ağırlık taşıyan eklemleri etkilemektedir. Genelde steroid kullanımına bağlı olmakla birlikte, Raynaud fenomeni, küçük damar vaskülit, anti fosfolipit antikorların varlığı diğer nedenler arasında sayılabilir [53].

SLE’li hastalarda osteoporoz sıklığı %18 ve osteopeni sıklığı %49 olarak saptanmıştır [54]. Geleneksel risk faktörlerinin yanında (yaş, menapoz, sigara içme gibi), artmış renal ve uç organ tutulumu, immüsupresif tedavilerin kullanımı, hastaların güneş ışığından korunmasına sekonder D vitamin eksikliğinin gelişmesi, erken over yetersizliklerinin oluşması gibi faktörler lupus hastaları için osteoporoz riskini artırmaktadır [55, 56].

Myalji veya kas güçsüzlüğü yakınması çok sık olsa da gerçek anlamda kas hasarı veya myozit hastaların ancak %7 ile 15’inde izlenmektedir [57]. Bu şikayetler hastalığa bağlı olabileceği gibi hastalığın tedavisinde kullanılan steroid ve antimalaryal tedavi ile de ilgili olabilmektedir [58].

#### **2.1.3.4. Böbrek Tutulumuna Ait Bulgular**

Lupusun en ciddi komplikasyonlarından biri olarak kabul edilen böbrek tutulumu, hastaların %30-50 kadarında bulunmaktadır. Hastaların %5-10'unda son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir [1, 59]. Böbrek tutulumu sinsi seyirli olabileceği için hastalarda herhangi bir klinik bulgu olmasa da tanı ve takip süreçlerinde mutlaka böbrek tutulumunun göstergesi olan proteinüri bakılmalı ve hücre silindirler için idrar sedimenti incelemesi yapılmalıdır. Hastalarda normal böbrek fonksiyonuna eşlik eden asemptomatik proteinüri ve /veya mikroskopik hematüriden ciddi seyirli nefrotik sendrom ve/veya akut böbrek yetmezliğine kadar değişik tablolar izlenebilmektedir [60].

Lupusa bağlı böbrek tutulumu immün kompleks ilişkili glomerüler hastalık olabileceği gibi tubulointerstitial hastalık ve vaskülopati şeklinde de görülebilmektedir [60]. Hipokomplementemi ile birlikte yüksek titrede anti dsDNA antikoru olan olgular glomerülo nefrit açısından riskli gruplardır ve özellikle takiplerde dikkat edilmelidir. İspanyol ve Afrika kökenli olma, yüksek anti-dsDNA düzeyleri, anti RNP pozitif olması, yüksek hastalık aktivite skoruna sahip olma nefrit gelişimi için önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur [61].

Böbrek biyopsisinde histopatolojik tip kadar aktivite ve kronisite bulguları da tedavinin düzenlenmesinde önemlidir [1, 59]. Biyopside aktivite bulguları; hücre proliferasyonu, hücre kresentler, fibrinoid nekroz, hiyalen trombüsler, glomerülde lökosit infiltrasyonu, interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonudur [60]. Kronisite bulguları ise; glomeruler skleroz, fibröz

kresentler, tübüler atrofi, intertisyel fibrözü içermektedir. Aktivite bulguları tedavi ile yararın daha iyi olacağını gösterirken kronisite bulguları çoğunlukla geri dönüşümsüzdür [60]. Lupus nefriti aktivasyonu ve /veya izleminde kullanılacak serolojik testler; anti-dsDNA ile C3ve C4 düzeyleridir. Anti-dsDNA titresindeki değişiklikler özellikle titrede artma olması lupus nefriti alevlenmesi açısından önemlidir [1, 59].

Tedavi öncesi böbrek biyopsisi için standart endikasyonlar şunlardır: (a) nefritik idrar sedimenti (glomeruler hematüri ve hücreli silindirler), (b) glomeruler hematüri ve <0,3-0,5 g/gün proteinüri ile birlikte hipokomplementemi (düşük C3) ya da anti-dsDNA pozitifliği, (c) glomerüler hematüri ve beraberinde > 0.5-1g/gün proteinüri, (d) >1-2 g/gün proteinüri (özellikle düşük C3 ve /veya anti-dsDNA pozitifliği varsa). Bununla birlikte, nefritik ya da nefrotik sendrom, azotemi, hipertansiyon gibi ciddi lupus nefritini düşündüren klinik ve laboratuvar kanıtları olan seçilmiş olgularda sitotoksik ilaçlarla tedavi öncesi böbrek biyopsisi yapılmayabilir. Bunun aksine eşlik eden serolojik anormallikleri olan hastalar (örneğin C3 düşüklüğü, pozitif anti-dsDNA) ya da öncesinde immunsupresif tedavi almış olan hastalarda ise çok daha az bulgu olsa da böbrek biyopsisi düşünülebilir [48]. Biopsi sonucuna göre lupus nefriti sınıflaması [62] tabloda gösterilmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** Lupus nefritinin uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Grubu'nun histopatoloji sınıflaması (2004)

Sınıf I -Minimal mezengial lupus nefriti (LN)-	Işık mikroskop bulguları normal, immunfloresan (IF) boyamada mezengial immün birikimler vardır.
Sınıf II -Mesengioproliferatif LN-	Işık mikroskopunda; az miktarda mezengial hipersellülarite ile mezengial matriks genişlemesi ve immün birikimler. Elektron mikroskopisi veya IF da az miktarda subendotelyal veya subepitelyal birikimler görülebilir.
Sınıf III -Fokal proliferatif LN-	Glomerüllerin %50'sinden azını etkiler, tipik fokal subendotelyal immün birikimler görülür, glomerüllerde aktif veya inaktif segmental veya global endokapiller veya ekstrakapiller glomerülonefrit görülmektedir.
Sınıf IV -Diffüz Proliferatif LN-	Glomerüllerin %50'sinden fazlasında aktif veya inaktif, segmental veya global endokapiller veya ekstrakapiller, tipik olarak subendotelyal immün birikimlerin izlendiği ve mezengial değişikliklerin eşlik edebildiği glomerülonefrit izlenir. Diffüz segmental GN(IV-S); segmental tutulumun izlendiği tip Diffüz global GN(IV-G); global tutulumun izlendiği tip
Sınıf V -Membranöz LN-	Global veya segmental subepitelyal immün birikimler veya ışık mikroskopisinde bunların morfolojik şekilleri izlenir. Sınıf III ve sınıf IV lupus nefritlerinin kombinasyonu şeklinde de ortaya çıkabilir. Mikroskopik incelemede ilerlemiş sklerotik lezyonlar izlenebilir.
Sınıf VI -Sklerozan LN-	Glomerüllerin %90'dan fazlasında aktivite bulgularının izlenmediği ilerlemiş global skleroz izlenir.

Weening JJ ve et al. J.Am Soc.Nephrol, 2004.

Sınıf I ve sınıf II lupus nefritlerinde prognoz daha iyidir. Sınıf IV lupus nefritli SLE'li hastalarda (yaklaşık %40) en sık görülen glomerülonefrit olup prognozu da en kötü olan nefrit tipidir. Bunu %25 oranla sınıf III ve %15 oranla da sınıf V lupus nefriti izlemektedir [59, 63]. Lupusun membranöz

glomerulonefriti (GN) diğer membranöz nefritlere göre tedaviye daha dirençlidir ve tedavi yanıtları orta derecededir, prognoz proteinüri düzeyine bağlıdır. Tanı anında orta dereceli proteinüri olması tedaviye yanıtın daha iyi olacağını gösterirken, nefrotik düzeyde proteinüri ile birlikte kronik ödem varlığı prognozun daha kötü olacağına işaret eder [63].

#### **2.1.3.5. Sinir Sistemi Tutulumuna Ait Bulgular**

Nörolojik sistem tutulumunun patogenezinde vaskülitte ziyade vaskülopati, antikorlar ve inflamatuvar medyatörlerin belirgin rol oynadığı düşünölmektedir. Santral sinir sistemi vaskülitte genellikle aktif lupus hastalarında ciddi baş ağrısı, konfüzyon, nöbet ya da koma şeklinde görölebilmektedir [64]. En sık görölen nörolojik tutulum şekilleri; psikiyatrik bozukluklar, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, inme, nöbet, baş ağrısı ve periferik nöropatilerdir (Tablo 3) [65]. Nörosikiyatrik tutulum şekilleri; anksiyete, duygu durum bozukluğu ve psikoz şeklinde olabilir. Bilişsel fonksiyon bozukluğu; hafızada zayıflama, karar verme ve düşünme yeteneğinde bozulma şeklinde olabilir ve lenfositotoksik antikorlarla ilişkili olabileceği belirtilmektedir [66, 67]. İnme, sıklıkla hastalığın ilk yıllarında ortaya çıkmakta ve tekrarlayabilmektedir [68, 69].

**Tablo 3.** SLE ve Nöropsikiyatrik tutulum şekilleri

<b>Santral Sinir Sistemi</b>	<b>Periferal Sinir Sistemi</b>
Aseptik menenjit	Gullian –Barre sendromu
Serebrovasküler Olaylar	Otonomik Nöropati
Demiyelizan sendrom	Mononöröpati, tek ya da multipleks
Baş ağrısı	Polinöröpati
Hareket bozukluklar	Myastenia Gravis
Nöbetler	Kranial Nöropati
Myelopati	Plexipati
Akut konfüzyonel durum	
Anksiyete bozukluğu	
Bilişsel Disfonksiyon	
Duygu durum bozuklukları	
Psikoz	

Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) nöropsikiyatrik tutulumların sınıflandırılması, Arthritis Rheum 1999;42;599-608

Jeneralize ya da parsiyel nöbetler izlenebilmektedir. Anti-Sm antikoru, anti fosfolipid sendromu ve yüksek hastalık aktivitesi risk faktörleri arasında sayılırken, Anti La antikoru pozitif olması ve tedavide antimalaryal ilaç kullanımının nöbet görülme sıklığını azalttığı öne sürülmektedir [70].

Hastaların %10-15 inde rastlanılan periferik nöropatinin büyük olasılıkla sinirleri besleyen küçük arteriollerin vaskülopatisine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Nöropatiler nöbetlerin tersine hastalığın erken dönemlerinde izlenmezler. [71, 72]. Kranial sinir tutulumları diğer hastalık tutulumlarına eşlik edebilir ve optik nöropati sıklıkla bilateraldir [1].

### **2.1.3.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumuna Ait Bulgular**

SLE, gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını tutabilir. Lupus hastalarının %1-25'inde özefagus tutulumu görülmektedir. Özefageal dismotilitenin raynaud fenomeni ve anti-RNP antikörlerinin varlığıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [73]. SLE hastalarında peptik ülser % 4-21 civarında görülmektedir [74].

Hastalarda bulantı veya kusmanın eşlik ettiği karın ağrısı % 30 oranında görülebilir. Klinik olarak nadir olsa da, otopsi serilerinde % 60-70 oranında geçirilmiş peritonite rastlanılmıştır [74, 75]. Pankreatit, SLE hastalarının % 8-28'inde görülür. SLE'deki pankreatit patogenezinin küçük pankreatik damarların iskemisi, vaskülit, immün kompleks birikimi gibi olaylar sorumlu tutulmaktadır, difüz veya fokal olabilmektedir [76, 77]. Pankreatik disfonksiyon tekrarlayan pankreatit epizodları ve pankreastaki küçük damarları etkileyen kronik vaskülit ile ilişkilidir. [78]. Lupoid hepatit, klinik ve serolojik olarak, otoimmün hepatitin lupus hastalarında görülen şeklidir, seyrek olarak görülür. Anti-nükleer antikör hem otoimmün hepatit hem de lupoid hepatitte pozitif olarak izlenirken, anti-ribozomal P antikörler lupoid hepatitte, anti-mitokondrial antikör (AMA) ve anti-düz kas antikörü da otoimmün hepatitte pozitifdir [1, 76].

### 2.1.3.7. Hematolojik Bulgular

Lenfadenopati, lupus hastalarının yaklaşık %40'ında hastalığın başlangıcında veya takibinde görülebilmektedir. Lenfadenopatiler ağrısız ve yumuşak lezyonlardır, değişik boyutlarda olabilirler. Yaygın veya bölgesel olabilirler, en sık olarak aksiller, servikal ve inguinal bölgede izlenirler [1]. Splenomegali hastaların %10 - %45'inde özellikle hastalık aktivasyonu sırasında gözlenmektedir, sitopeniler ile ilişkisizdir [1].

Anemi, lökopeni veya lenfopeni ve trombositopeniyi içeren sitopeniler SLE'li hastalarda sıklıkla izlenirler ve hastalığın tanı kriterleri içerisinde yer almaktadır. Hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara bağlı olabilir[1] Anemi pek çok farklı sebebe bağlı olmakla birlikte en sık olarak kronik inflamasyona bağlı kemik iliğinde eritrosit yapımının baskılanması sonucu gelişmektedir [79]. SLE'li hastaların yaklaşık %10'unda hemolitik anemi görülmektedir ve sıklıkla direkt coombs testi pozitifdir [80].

Lökopeni, sık görülebilmektedir, genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Lökopeni ( $<4500/\mu\text{l}$ ) hastaların yaklaşık %50'sinde izlenirken, ciddi lökopeni ( $<500/\mu\text{l}$ ) nadir izlenmektedir [81]. Lenfopenisi olan hasta serumlarında sitotoksik lenfosit antikorlarının lenfopeninin derecesi ile ilişkili olarak titresinin arttığı izlenmiştir [82]. Nötropeni, hastalarda immun mekanizmalarla, kemik iliği baskılanması, kullanılan tedavilere veya hipersplenizme bağlı olarak görülebilmektedir [83].



Orta dereceli trombositopeni (100.000-150.000/ $\mu$ l) hastaların yaklaşık %25-50'sinde izlenirken ciddi trombositopeni (<50.000/ $\mu$ l) %10'dan az bir hasta grubunda izlenmektedir [80, 83]. SLE'de trombositopeniye sebep olabilecek birçok neden mevcuttur. En önemli neden, immün aracılı trombosit yıkımıdır [1, 84]. Trombositopeni ile birlikte tromboembolik olaylara bağlı sekel mevcutsa, genellikle antifosfolipid sendromu düşünülmelidir. SLE'li hastalarda trombopoetine bağlı antikorlar tanımlanmıştır ve antikor titrelerinin hastalardaki trombositopeni ile korele olduğu görülmüştür [85].

#### **2.1.3.8. Akciğer Tutulumuna Ait Bulgular**

Plevral tutulum, solunum sisteminde SLE'nin en yaygın belirtisidir. Plöritik ağrı %45-60 olguda görülür [86, 87]. Beraberinde tek taraflı ya da bilateral plevral efüzyon da olabilir. Plevral efüzyon hemen daima eksüda vasfındadır. %3-13 olguda klinik olarak bulgu veren interstisyel akciğer hastalığı görülebilir ancak nadiren ağır seyreder [86-89]. Asemptomatik tutuluş daha sıktır. Olguların 2/3'sinde SFT anormallikleri, %70'inde akciğer tomografisinde anormallikler görülür [86, 90, 91]. Semptomatik interstisyel akciğer hastalığı nadiren hastalığın erken ya da dominant bulgusu olup ciddi pulmoner fibrozis çok daha nadirdir. Akut pnömoni hastaların % 4-12'sinde meydana gelir. Hastalarda öksürük, dispne, ateş, nefes darlığı gibi nonspesifik solunum sistemi şikayetleri izlenir. Tipik olarak akciğer tabanında, unilateral veya bilateral yamalı konsolidasyon alanları mevcuttur. Alveolo- kapiller hasar sonrası ödem ve

hemoraji gelişebilir. Plevral effüzyon sıklıkla eşlik eder. Reversible olan pulmoner hasarlar tedavi edilmezse pulmoner fibrozis ve pulmoner hipertansiyon gibi sekeller gelişebilir [92]. Pulmoner hemoraji nadir ama hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Difüz alveoler infiltrasyonlar, hipoksemi, dispne ve anemi ile seyreder. Genellikle SLE öyküsü bilinen, anti-ds DNA titreleri yüksek ve aktif ekstrapulmoner hastalığı olan olgularda görülür [93]. SLE ile birlikte antifosfolipid antikor sendromu olan hastaların % 25'inde, kronik interstisyel akciğer hastalığı olan hastaların %14'ünde pulmoner arteriyel hipertansiyon görülebilmektedir [91].

#### **2.1.3.9. Kalp Tutulumuna Ait Bulgular**

Kalp tutulumu, kalp kapakları, myokard, iletim sistemi, perikard gibi kalbin herhangi bir komponentinde olabilir [1]. SLE'li hastalarda perikardiyal tutulum ekokardiyografi ile en sık rastlanan bulgudur ve hastalarda semptomatik kardiyak tutulumun en sık sebebidir [94]. Perikardiyal tamponat nadirdir, hafif yada orta dereceli asemptomatik efüzyonun izlendiği tutulum genellikle plörezi, plevral efüzyonlarla birlikte yaygın serözit şeklinde aktif hastalık sırasında saptanmaktadır [94-96]. Perikardiyal sıvı incelendiğinde, patolojik hücre içerikleri (LE hücreleri), düşük kompleman düzeyleri ve immün kompleksler, düşük glikoz düzeyi ile değişken protein düzeyleri saptanmaktadır. [97].

Myokardit nadir görülmekle birlikte en ciddi kardiyak tutulumlardandır, anti ribonükleoprotein (RNP) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [98]. Kapak

tutulunun en sık görülen tutulum şekli diffüz kapak kalınlaşması şeklindedir ve sıklıkla mitral ve aort kapakları tutulmaktadır. SLE’de Libman Sacks endokarditi denilen nonbakteriyal trombotik endokartit görülebilir ve bu durum antifosfolipid antikorları ile ilişkilidir. Libman Sacks endokarditi; kapak tahribatı öncülüğünde ve valvulit ile ilişkili olabilen, 1- 4 mm arasında değişen, steril granüler vejetasyonların izlendiği, tek veya multiple vejetasyonlarla karakterize atipik verrüköz endokardittir [99].

SLE’li hastalarda ateroskleroz multifaktöriyel bir problemdir. Hiperlipidemi, obezite, hipertansiyon gibi koroner arter hastalığının risk faktörleri, SLE’li hastalarda daha sık görülür. SLE hastalarda koroner arter hastalığına bağlı mortalite oranı genel topluma göre 9 kez daha fazladır [100].

#### **2.1.3.10. Göz Tutulumu**

Sicca sendromu ve nonspesifik konjonktivit SLE’de sık görülür ve nadiren görmeyi tehlikeye sokar. Bunun aksine retinal vaskülit ve optik nörit ciddi komplikasyonlardır ve günler haftalar içinde körlüğe neden olur. Glikokortikoid tedaviye sekonder katarakt veya glokom gelişebilir [1, 101]

#### **2.1.4. Anti-Fosfolipid Antikor Sendromu**

Antifosfolipid antikor sendromu (APS) fosfolipitlere veya anyonik fosfolipitlere bağlı plazma proteinlerine karşı oluşmuş antikorlarla karakterize bir sendromdur. Hastalık, tekrarlayan venöz ve/veya arteriyel trombozlar, gebelik kayıpları ve trombositopeni ile karakterizedir. Altta yatan hastalık olup olmamasına göre primer ve sekonder APS olarak ayrılmaktadır. Antifosfolipid antikor sendromunun en sık birlikte olduğu hastalık SLE'dir. SLE'li hastalarda antifosfolipid antikorları %39 pozitif olarak saptanmaktadır. Hem primer APS'de hemde sekonder APS'de (özellikle SLE hastalarında) en önemli majör organ tutulumu böbreklerdir. Lupus nefritli hastalarda LA pozitif olması hastanın prognozunun daha kötü (hipertansiyon ve proteinüri) olabileceğini düşündürür [102, 103].

#### **2.1.5. Gebelik ve Lupus**

SLE genellikle doğurganlık dönemindeki kadınları etkilemektedir [104]. Lupuslu hastaların gebe kalması, çeşitli nedenlerden dolayı lupus olmayanlara göre daha zor olabilmektedir. Hastalık aktivitesi ile ilişkili sekonder amenore, yüksek doz kortikosteroid tedavisi alan hastalarda menstural düzensizlik, siklofosfamid alan hastalarda da prematüre over yetmezliği gibi durumlar bu nedenler arasında sayılabilir [1]. Bununla birlikte, lupuslu bir bayanın gebe kalması, SLE hastalık aktivasyonu için riks oluşturmaktadır. Lupuslu gebelerde

%50'ye varan sıklıkta alevlenme olduğu saptanılmıştır ve her 3 trimesterde de aktivasyon oranları açısından fark olmadığı bildirilmiştir [105]. Yapılan çalışmalarda hastalık aktivasyonu gebelik remisyonunda başladığında %7 ile 30 oranında gözlenirken, remisyonunda olmayan hastalarda %61 ile %67 arasında olduğu görülmüştür [106, 107].

Gebelik sırasında meydana gelen hastalık alevlenmeleri çoğunlukla cilt, eklem ve hematolojik tutulumun olduğu hafif veya orta şiddetlidir [108]. Preeklamsi, SLE 'li hastalarda gebelik süresince %13 oranında izlenmektedir [109]. Prospektif çalışmalarda SLE'li hastalarda gebelik boyunca hipertansiyon, venöz tromboemboli, postpartum hemoraji, erken doğum eylemi ve fetuste intrauterin gelişme geriliği, neonatal ölümler, kalp ritim bozukluklarının daha fazla olduğu bildirilmiştir [110, 111]. Kuzey Amerikada 2008 yılında yapılan multi-etnik bir çalışmada SLE'li hastalarda fetal kayıp oranlarının % 45 civarında olduğu belirlenmiştir [112]. Hipertansiyon, aktif lupus hastalığı, lupus nefriti, hipokomplementemi, artmış anti-ds DNA antikorları, trombositopeni gibi etkenler artmış fetal kayıp açısından risk faktörleri olarak gösterilmiştir [112, 113].

Konjenital kalp bloğu maternal anti Ro/SSA ve anti La/SSB antikorları varlığı ile ilişkili neonatal lupus sendromunun bir parçasıdır. Konjenital kalp bloğu gelişen infantların annelerinin bir kısmında SLE izlenmektedir. Bu annelerde asemptomatik olanlar olduğu gibi, sjögren sendromu, undiferansiye bağ dokusu hastalığı da görülebilmektedir. Anti Ro/SSA ve anti La/SSB pozitif olan annelerin bebeklerinde konjenital kalp bloğu gelişme riski % 3 kadardır, bu

sebeble gebe SLE hastalarında gebeliğin erken döneminde antikorların kontrol edilmesi önerilmektedir [114].

### **2.1.6. Sistemik Lupus Eritematozus'un Tedavisi**

SLE'de tedavi, tutulan organ ve sistemlere ve bu tutulumların şiddetine göre düzenlenir. Genelde tedavi başlangıç ve devam tedavisi olarak iki kısımda düşünülebilir [115]. Hafif olguların tedavisinde düşük dozda steroid (0,1–0,2 mg/kg/gün) ve antimalaryal ilaçlar (hidroksiklorokin 200 mg/gün) tercih edilir. Yeterli süre remisyon sağlandıktan sonra kortikosteroidlerin kesilmesi düşünülebilir. Ancak antimalaryaller ilaçlara hastalık modifiye edici ajan olarak devam edilmesi önerilmektedir [116-118].

Orta şiddette olguların tedavisinde ise genel olarak orta dozda (0,2–0,5 mg/kg/gün) kortikosteroid [118] ve beraberinde azatiyoprin, metotreksat veya siklosporin gibi immünsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Hangi immünsupresifin tercih edileceği daha çok major organ tutuluşuna göre belirlenir. Örneğin metotreksat mukokütanöz lezyonlar ve artrit için [119-122], siklosporin hematolojik bulgular için [123-125], azatiyopürin serözit, hematolojik ve kütanöz problemler için [126-128] tercih edilebilir. Daha sonraki izlemde ise steroid dozu, etkinin korunduğu mümkün olan en düşük doza kadar azaltılmaktadır.

Ciddi olgularda (nefrit, santral sinir sistemi tutuluşu gibi) ise kortikosteroid (pulse ya da yüksek dozda,1 mg/kg/gün) ve siklofosamid ile tedavi tercih

edilmektedir [129-133]. Remisyon sağlandıktan sonra, remisyonun idamesi, hastalık alevlenmesinin önlenmesi için diğer immunsupresifler (mikofenolat mofetil, azatiyoprin gibi) ile devam edilmektedir. Mikofenolat mofetilin lupus nefritinde indüksiyon tedavisinde de kullanılabilceği gösterilmiştir [134, 135]. Ayrıca konvansiyonel tedavilere dirençli aktif SLE olgularında rituksimabın etkinliğini gösteren yayınlar da mevcuttur [136].

Tüm lupuslu olgular artmış kardiyovasküler risk nedeniyle izlenmeli ve yaşam tarzı düzenlemeleri (diyet, sigara, obezite) ve destek tedavi (statinler, lipid düşüren ilaçlar) uygulanmalıdır. Son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş olgularda böbrek nakli tedavi seçeneği olarak düşünölmektedir. Nüks oranı düşüktür (%1-4) ve 1 yıllık greft sağkalımı %48-95 olarak bildirilmektedir [137].

## **2.2. LupusPRO**

LupusPRO, SLE hastaları için geliştirilmiş ve validasyonu yapılmış hastalık spesifik bir PROM'dur [13]. Sağlıkla ilişkili hayat kalitesi (HRQOL) 9 başlık altında değerlendirilmektedir; (I) Lupus semptomları, (II) Fiziksel fonksiyonlar, (III) Duygu durum, (IV) Beden görünümü, (V) Düşünce yapısı, (VI) Özbakım, (VII) Lupus tedavisi, (VIII) Ağrı ile yaşam, (IX) Genel sağlık. Ayrıca 4 başlık altında HRQOL harici (Non-HRQOL) değerlendirmeler vardır; (I) Sosyal destek, (II) Başaçıkabilme, (III) Amaçlar-Hedefler, (IV) Yapılan tedavi bakımından tatmin olma. Bunlar içinde lupus semptomları, düşünce

yapısı, özbakım, lupus tedavisi, amaçlar-hedefler, başaıkabilme ve yapılan tedavi bakımından tatmin olma başlıkları LupusPRO'ya özgündür. LupusPRO 43 soru içermektedir ve tamamlanması 5-7 dakika sürmektedir. Değerlendirme sonucunda elde edilen skor ne kadar yüksek ise hayat kalitesinin o kadar iyi olması beklenmektedir. Daha önceki çalışmalarda, testin tutarlılığı, genel kullanımda olan HRQOL testleri (SF-36, EQ5D), SLE'a spesifik HRQOL (LupusQol), beden görünümü ile ilgili olan 'Body Image quality of life inventory' ve 'Situational inventory of body image dysphoria' testleri ile kontrol edilmiştir ve LupusPRO'nun bu testler ile korelasyon gösterdiği grlmştir. Yine bu çalışmalarda, her bir başlık için tutarlılığı gösteren internal tutarlılık güvenilirlik (Internal Consistency Reliability) testi sonucunda alfa değeri 0.82 ile 0.96 arasında bulunmuştur. Aynı zamanda LupusPRO, zaman içinde sağlık durumundaki değişimlere de iyi yanıt verebilmektedir.



### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu çalışma Nisan 2011–Mart 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda, gerçekleştirildi. Çalışma için, Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallarına uygun olarak tasarlandığına ilişkin Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 23.03.2011 tarihli ve 62 numaralı etik kurul onay belgesi alınmıştır. Çalışma verileri hastaların doldurduğu formlardan ve retrospektif olarak hasta dosyalarından derlendiği için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

#### **3.1. LupusPRO Formunun Türkçe'ye Çevrilmesi**

LupusPRO formunun güncel İngilizce versiyonunun (v 1.7) Türkçe'ye tercümesi yapıldı. Sonrasında anlamında bozulma olup olmadığının anlaşılması için, Amerika'da bulunan bir tercümanlık bürosu aracılığı ile bu çeviriden tekrar İngilizce'ye tercümesi yapıldı. Tüm parametreler LupusPRO formunun Rush University-Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan primer geliştiricileri (Dr. Meenakshi Jolly ve arkadaşları) tarafından gözden geçirildi. Basitliğini ve anlaşılabilirliğini sağlamak için gerekli modifikasyonlar yapıldı. Konsensus sağlandıktan sonra Türkçe form, tercümanlık bürosu aracılığı ile 5 Türkçe konuşan kişi üzerinde denendi. Buradan alınan geri bildirim ile gereken son

modifikasyonlar yapıldı. Böylece form Türkçe konuşan hastalar için hazır hale getirildi.

### **3.2. Hastalar**

Çalışmaya Ankara ve çevresindeki illerden gelerek merkezimize başvuran SLE tanılı 102 hasta alınmıştır. Çalışmaya: (1) Amerikan Romatoloji Cemiyeti (American College of Rheumatology, ACR) tarafından belirlenen SLE sınıflama kriterlerini karşılayan; (2) üç aydan fazla hastalık süresi olan; (3) 18 yaş ve üstünde olan; (4) çalışmaya katılmayı kabul etmiş olan hastalar dahil edilmiştir. Buna karşın: (1) Türkçe konuşmayan hastalar; (2) katılmak istemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

### **3.3. Çalışma Prosedürü**

Hastaların demografik ve klinik özellikleri ve gerekli laboratuvar test sonuçları (yaş, cinsiyet, boy, kilo, kullandıkları ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, hastalık sebebi ile oluşan komplikasyonlar, son muayene bulguları, otoantikör sonuçları, anti-ds DNA titreleri, C3-C4 düzeyleri, vb...) mevcut dosya bilgilerinden kaydedildi.

Hastalık aktivitesi ve hastalık ile ilişkili hasar indeksi formları [SELENA-SLEDAI (Ek-3), SLICC-ACR (Ek-4)] mevcut bilgiler ile dolduruldu. SLEDAI

indeksi hastaların mevcut durumlarında hastalık aktivitesinde bir artış olup olmadığını değerlendirmektedir. Ek-3'te gösterilen parametrelerden son 10 gün içinde hangisi/hangileri ortaya çıkmış ise bu parametrelere karşılık gelen puanların toplanması ile hesaplanmaktadır. Buna göre hastanın 0-105 arasında bir puan alması mümkündür. Bununla birlikte 45 puanı geçen hasta nadirdir [18]. SLICC indeksinde ise, hastalarda aktif inflamasyon ile ilişkili olmayan ve en az 6 aydır var olan sekel hasar değerlendirmektedir. Ek-4'de belirtilen parametrelerden hangisi/hangileri varsa karşılık gelen puanların toplanması ile skor elde edilmektedir. Beklendiği gibi hastalıklı süre uzadıkça SLICC skorunda artmaktadır. Stoll ve arkadaşlarının 80 hastalık serisinde 10 yıllık hasta kayıtları incelendiğinde SLICC hasar skorları ortalamaları 1. yıl için 0.4, 2. yıl için 0.7 ve 10. yıl için 1.5 olarak bulunmuştur [138]. Hastalık aktivitesini değerlendirmek üzere kullanılan parametrelerden bir diğeri ise PGA'dır (Physician's Global Assessment). Bu test, hastanın genel durumu için 0 (normal, en iyi), 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (şiddetli, en kötü) şeklinde derecelendirmenin olduğu VAS (visual analog scale, görsel analog skalası) şeklinde bir ölçektir. Diğer taraftan SLEDAI haricinde, hastalık aktivite göstergelerinden biri olarak, hastalarda lupus alevlenmesi olup olmadığı da değerlendirildi. Lupus alevlenmesi, yakın zamanda yayınlanmış bir konsensüs raporunda belirtildiği gibi: 'Alevlenme, bir veya daha fazla organ veya sistemi içine alacak şekilde, hastalık aktivitesinde klinik bulgularla veya laboratuvar testleri ile tespit edilebilen bir artış olmasıdır' şeklinde tanımlanmıştır. Bununla birlikte bu aktivite artışı geçici olmalı, doktor tarafından klinik olarak anlamlı

olarak değerlendirilmeli ve en azından tedavi değişikliğini veya tedavi artışını gündeme getirebilmelidir [139].

Hastalardan hayat kalitesi indeksleri [LupusPRO (Ek-1), SF36 (Ek-2)] formlarını ve aydınlatılmış onam formlarını doldurulmaları istendi. İlave olarak hastalara, Test/Re-test tutarlılık analizinde kullanılmak üzere, 2-3 gün sonra doldurmaları için LupusPro formunun bir kopyası verildi ve bu testi doldururken genel sağlık durumlarında, son değerlendirdikleri zamana göre bir değişiklik olup olmadığını öğrenmeye yönelik bir soruyu da (hastanın sağlık durumuda ki değişiklik skoru, ‘HSDD’) cevaplamaları istendi. Bu, cevap olarak, kötüleşme yönünde çok hafiften (-1) en kötüye kadar (-7) seçeneklerin, iyileşme yönünde çok hafiften (+1) en iyiye kadar (+7) seçeneklerin veya ‘değişiklik olmadı’ seçeneğinin yer aldığı ‘Likert’ ölçekli bir soru olarak soruldu. Bu sorunun sonucuna göre sağlık durumlarında değişiklik olmadığını belirten veya sadece çok hafif değişiklik olduğunu belirten (-1 veya +1 seçeneğini işaretleyen) hastaların doldurdukları ikinci formlar, Test/Re-test tutarlılık analizi için değerlendirmeye alındı.

### **3.3.1. LupusPRO Alt Birim Skorlarının Hesaplanması**

LupusPRO 5 seçenekli sorulardan oluşan ‘Likert’ formatında bir ölçektir (Ek-1). Her bir soru için puanlama: ‘0=hiçbir zaman/uygun değil’; ‘1=nadiren’; ‘2=bazen’; ‘3=çoğu zaman’; ‘4=sürekli’ şeklinde yapılmaktadır. Ancak Tablo 4’te

belirtilen bazı birimler için ters puanlama yapılması gerekmektedir (örneğin cevap=0 ise puan=4 veya cevap=1 ise puan=3 veya cevap=2 ise puan=2). LupusPRO'nun her bir alt birimi için ortalama birim ham puanı, ilgili sorulardan elde edilen puanların toplanarak ilgili soru sayısına bölünmesi ile oluşmaktadır. Daha sonra bu ham puan, 4'e bölünerek (Likert seçenek sayısından 1 çıkarılmasıyla elde edilen sonuç) ve sonrasında 100 ile çarpılarak 0-100 arası puan şekline çevrilmektedir. (0=en kötü, 100 en iyi)

$$\text{Alt birim skoru} = (\text{ham puan}/4) \times 100$$

**Tablo 4.** LupusPRO alt birimlerinin içerdiği sorular ve ters puanlama gereken birimler

<b>Alt Birimler</b>	<b>İlgili Sorular</b>	<b>Ters Puanlama</b>	
<b>Lupus semptomları</b>	1-3	evet	HRQOL
<b>Düşünce yapısı</b>	4-5	evet	HRQOL
<b>Lupus tedavisi</b>	6-7	evet	HRQOL
<b>Öz bakım</b>	8-9	evet	HRQOL
<b>Fiziksel fonksiyonlar</b>	10-14	evet	HRQOL
<b>Ağrı-yaşam</b>	15-19	evet	HRQOL
<b>Duygusal yaşam</b>	20-25	evet	HRQOL
<b>Beden görünüm</b>	26-30	evet	HRQOL
<b>Amaçlar, hedefler</b>	31-34	evet	Non-HRQOL
<b>Sosyal destek</b>	35-36	hayır	Non-HRQOL
<b>Başa çıkabilme</b>	37-39	hayır	Non-HRQOL
<b>Tedavi memnuniyeti</b>	40-43	hayır	Non-HRQOL

### 3.3.2. SF-36 Alt Birim Skorlarının Hesaplanması

Her bir alt ölçeğe ait belirlenmiş soruların (Tablo 5) puanları skora anahtarında anlatıldığı gibi (Tablo 6) toplanarak ortalaması alınır. Ham skala puanı hesaplaması aşağıda anlatıldığı gibi yapılarak 0-100 arası bir değer elde edilir. Pozitif puanlamaya sahip SF-36, her sağlık alanının puanı yükseldikçe; sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi artacak şekilde puanlanmıştır. Örneğin, ağrı skalasındaki yüksek puan, azalmış ağrı durumunu gösterecektir. Ölçek ile 8 sağlık kavramı ayrı ayrı değerlendirilebildiği gibi, yaşam kalitesi fiziksel ve mental boyut olmak üzere iki ana boyutta da değerlendirilebilir. Genel sağlık algısı alt ölçeğini değerlendiren sorular son bir yılı sorgulayacak şekilde düzenlenmiştir. Ana boyut puanlarının hesaplanmasında her bir ana boyutun altında bulunan alt boyut puanları toplanıp boyut sayısına bölünerek puan hesaplanır. Örneğin fiziksel boyut puanı hesaplanırken; fiziksel fonksiyon, rol kısıtlaması- fiziksel, bedensel ağrı, enerji/canlılık ve genel sağlık anlayışı puanları toplanır ve 5'e bölünür.

**1. Fiziksel Komponent:** Fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, bedensel ağrı, enerji / canlılık, genel sağlık algısı

**2. Mental Komponent:** Sosyal fonksiyon, emosyonel rol kısıtlanması, mental sağlık, enerji/ canlılık, genel sağlık algısı

**Tablo 5.** SF-36 alt birim skorlarının hesaplanması için puanlamaya alınan sorular

<b>SF-36 alt birimi</b>	<b>İlgili soru sayısı</b>	<b>Puanlamaya katılacak sorular</b>
Fiziksel Fonksiyon	10	3,4,5,6,7,8,9,10,11,12
Rol Kısıtlanması- Fiziksel	4	13,14,15,16
Rol Kısıtlanması- Emosyonel	3	17,18,19
Sosyal Fonksiyon	2	20,32
Bedensel Ağrı	2	21,22
Mental Sağlık	5	24,25,26,28,30
Enerji / Canlılık	4	23,27,29,31
Genel Sağlık Algısı	6	1,2,33,34,35,36

Tablo 5 ve 6 kullanılarak her bir alt ölçek için alt ölçeklere ait soru puanları toplanarak ham puan elde edilir. SF-36'nın kılavuzunda her bir alt ölçek için en düşük, en yüksek ve olası puanlar gösterilmiştir (Tablo 7). Dönüştürülmüş puan= ham puan - en düşük olası puan/olası puan x100 formülü kullanılarak her bir alt ölçek için 0 - 100 arası dönüştürülmüş bir puan elde edilir ve analizlerde kullanılır.

SF-6D skoru ise, SF-36 formunun içinden birtakım soruların seçilmesi ve bu soruların cevaplarına göre bir takım matematiksel formüller yardımı ile skora yapılması ile elde edilmektedir. SF-6D skoru bizim çalışmamızda, bu işlemlerin otomatik olarak yapılabilmesini sağlayan bir 'SPSS syntax' programı

(bu program, SF-6D skorunu geliştiren Dr J. Brazier'in katkısı ile temin edilmiştir) kullanılarak hesaplandı.

**Tablo 6.** SF-36 puanlama cetveli

Soru numarası	Orijinal cevap → Verilen puan
1,2,20,22	1→5
	2→4
	3→3
	4→2
	5→1
3,4,5,6,7,8,9,10,11,12	1→3
	2→2
	3→1
13,14,15,16,17,18,19	1→0
	2→1
21,23,26,27,30	1→6
	2→5
	3→4
	4→3
	5→2
	6→1
24,25,28,29,31	1→ 1
	2→2
	3→3
	4→4
	5→5
	6→6
32,33,34,35,36	1→1
	2→2
	3→3
	4→4
	5→5



**Tablo 7.** Dönüştürülmüş puanın hesaplanmasında kullanılan puan tablosu

<b>SF-36 alt birimi</b>	<b>Olası en düşük ve en yüksek ham puan</b>	<b>Topluma göre olası ortalama puan</b>
Fiziksel Fonksiyon	10-30	20
Rol Kısıtlanması- Fiziksel	0-4	4
Rol Kısıtlanması- Emosyonel	0-3	3
Sosyal Fonksiyon	2-21	9
Bedensel Ağrı	2-11	9
Mental Sağlık	5-30	25
Enerji / Canlılık	4-24	20
Genel Sağlık Algısı	5-25	20

### **3.4. Verilerin Analizi**

Elde edilen tüm veriler SPSS 11.0 istatistik programına girildi ve analiz edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri için tanımlayıcı analizler yapıldı.

Geçerlilik ve güvenilirlik analizleri literatürde daha önce tarif edildiği şekilde yapıldı [140, 141]. Bunun için, LupusPRO formunun her alt birimi için Cronbach's alpha testi kullanılarak internal tutarlılık güvenilirlik analizi yapıldı. Alpha değeri >0.7 kabul edilebilir olarak değerlendirildi. Convergent validity (bileşenlerin geçerliliği) analizi için LupusPRO formunun alt birimleri, 'Spearman's correlation coefficient'testi aracılığı ile, SF-36 formunun ilgili

birimleri ile karşılaştırıldı. Benzer şekilde, kriterlerin geçerliliğinin değerlendirilmesi için LupusPRO'nun alt birimlerinin skorlarının SF-6D ile korelasyonuna bakıldı. SF-6D, SF-36'nın bazı sorularının seçilmesi ile hesaplanan bir parametre olup, genel sağlık durumunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Korelasyon test sonuçları güçlü ( $r > 0.5$ ), orta ( $0.3 \leq r < 0.5$ ), zayıf ( $0.1 \leq r < 0.3$ ) ve korelasyon yok ( $r < 0.1$ ) olarak sınıflandırıldı. 'P' değeri  $\leq 0.05$  istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. 2-3 gün ara ile doldurulan LupusPRO formlarının verileri eşleştirildi ve 'Internal Correlation Coefficient' testi yardımı ile Test/Retest analizi yapıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 96 kadın (%94) ve 6 erkek (%6) olmak üzere 102 SLE tanılı hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 39.0 (sd  $\pm$  1.1), boy ortalaması 161.8 ( $\pm$ 7.4), kilo ortalaması 69.1 ( $\pm$ 14.4) idi. Ortalama hastalık süresi 5.0 yıl ( $\pm$ 4.6) olarak bulundu.

Hastaların eğitim durumları incelendiğinde 44'ünün ilköğretim mezunu, 33'ünün lise mezunu, 14'ü üniversiteye devam eden, 10'unun üniversite mezunu olduğu öğrenildi. Hastaların sigara alışkanlıkları sorgulandığında 61'inin (%60.8) hiç sigara içmediği, 29'unun (%28.4) halen sigara içtiği ve 11'inin (%10.8) eskiden sigara kullandığı görüldü. Medeni durumları açısından hastaların 18'i (%17.6) hiç evlenmemiş, 80'i (%78,4) evli ve 3'ünün (%2.9) boşanmış oldukları öğrenildi.

Hastaların halen uygulanmakta olan tedavilerine bakıldığında; 46 hastada (%45) kortikosteroid, 89 hastada (%87.3) hidroksiklorokin, 16 hastada (%15.7) azatiopürin ve 6 hastada (%5.9) mikofenolat mofetil kullanıldığı belirlendi.

Hastaların bulgularının ACR kriterlerine göre dağılımı tabloda gösterilmiştir (Tablo 4). Hastaların tamamında ANA pozitif bulundu. Klinik bulgulardan en sık cilt tutulumu (fotosensitivite %80.4, malar raş %66.7, oral aft %64.7) saptanırken, serozit (%8.8) ve nöropsikiyatrik tutulum (%9.8) en az

sıklıkta saptanan bulgular olarak tespit edildi. Hastaların %77.5'inde anti-ds DNA pozitif bulundu. Buna karşın lupus antikoagülanı %6.5 hastada pozitif olarak saptandı. Otoantikor profili, antifosfolipid antikorlar, lupus antikoagülanı testleri sonuçlarına göre elde edilen bulgular tabloda gösterilmiştir (Tablo 8).

**Tablo 8.** ACR kriterlerinin ve serolojik bulguların hastalarda bulunma oranları

	Hasta Sayısı	(+)	%
<b>Malar raş</b>	102	68	66.7
<b>Diskoid raş</b>	102	15	14.7
<b>Fotosensitivite</b>	102	82	80.4
<b>Oral aft</b>	102	66	64.7
<b>Artrit</b>	102	52	51
<b>Serozit</b>	102	9	8.8
<b>Renal tutulum</b>	102	27	26.5
<b>Nöropsikiyatrik tutulum</b>	102	10	9,8
<b>Hematolojik tutulum</b>	102	24	23,5
<b>Immünojik bulgu</b>	102	92	90.8
<b>ANA</b>	102	102	100
<b>ds DNA</b>	102	79	77.5
<b>Anti-SM</b>	98	18	18.4
<b>Anti-RNP</b>	98	20	20.4
<b>Anti-SS A</b>	98	35	35.7
<b>Anti-SS B</b>	98	18	18.4
<b>Lupus antikoagulanı</b>	77	5	6.5
<b>Anti Fosfolipid Antikor</b>	89	22	24.7

Hastalarda birlikte bulunan ek hastalıklar olarak 19 hastada (%18.8) hipertansiyon, 3 hastada diyabet (%2.9) ve 4 (%3.9) hastada koroner arter hastalığı saptandı.

Hastaların çalışmaya alındıkları sırada yapılan değerlendirmelerde, doktorun global değerlendirme skoru (PGA; Physician Global assesment) açısından hastaların %26'sının '0', %60'ının '1', %11'inin '2' ve %5'inin '3' skoru aldıkları görüldü. Hastaların 25'inde (%24.5) alevlenme mevcut idi. Bu 25 hastanın 11'inde hafif, 8'inde orta ve 6'sında şiddetli alevlenme olduğu tespit edildi. Hastaların, hastalık aktivite skoru (SLEDAI) ortalamaları 3.1 ( $\pm$  3.71) ve hastalık hasar indeksi (SLICC) skorları ortalaması 0.52 ( $\pm$ 0.75) olarak saptandı. SF-36 formundan bazı soruların seçilmesi ile hesaplanan ve tüm sağlık durumunu yansıttığı kabul edilen SF-6D skoru ortalaması 0.65 ( $\pm$ 0.13) olarak bulundu. Hastaların SF-36 formunun alt birimlerine göre skor ortalamaları tabloda gösterilmiştir (Tablo 9).

**Tablo 9.** SF-36 formunun alt birimlerine göre skor ortalamaları

<b>SF-36 başlıkları</b>	<b>Ortalama skor</b>	<b><math>\pm</math>SD</b>
<b>Fiziksel sağlık</b>	67.99	25.99
<b>Rol kısıtlanması-Fiziksel</b>	51.47	44.05
<b>Vücut-ağrı</b>	59.20	24.25
<b>Genel Sağlık</b>	42.99	22.01
<b>Canlılık/Enerji</b>	49.50	2.45
<b>Sosyal fonksiyonlar</b>	71.07	27.64
<b>Rol kısıtlanması-Duygusal</b>	55.55	45.55
<b>Mental sağlık</b>	58.54	20.16
<b>Fiziksel komponent</b>	41.41	10.38
<b>Mental komponent</b>	46.07	7.75

LupusPRO formunun alt birimlerinin kendi içinde yapılan ‘internal tutarlılık-güvenilirlik’ testi sonuçlarına göre alfa değerleri 0.63 ile 0.94 arasında değişmektedir. Bununla birlikte 2-3 gün ara ile LupusPRO formlarını ikinci kez doldurmaları istenen hastalardan durumlarında belirgin değişiklik olmadıklarını belirten 42 hastanın, ikinci LupusPRO formları ‘test/retest’ analizinde kullanıldı. Birinci ve ikinci LupusPRO formları arasında test-retest analizi sonuçlarına göre alfa değerleri ise 0.87 ile 0.97 arasında bulundu (Tablo 10).

**Tablo 10.** LupusPRO formlarının alt birimlere göre ortalama skorları ve internal tutarlılık ve test/retest tutarlılık analiz sonuçları

Alt Birimler	Ortalama Skor	±sd	ICR	TRT
Lupus semptomları	71.89	24.42	0.63	0.91
Düşünce yapısı	62.62	29.72	0.88	0.91
Lupus tedavisi	74.38	29.50	0.74	0.92
Öz bakım	83.33	27.09	0.77	0.97
Fiziksel fonksiyonlar	78.97	27.86	0.94	0.97
Ağrı-yaşam	64.95	28.36	0.91	0.95
Duygusal yaşam	53.79	26.63	0.91	0.95
Beden görünüm	77.99	20.06	0.85	0.98
Amaçlar, hedefler	67.64	28.61	0.84	0.91
Sosyal destek	52.97	35.75	0.79	0.95
Başarılabildi	69.44	31.18	0.86	0.87
Tedavi memnuniyeti	63.72	32.32	0.91	0.94

(sd: standart sapma, ICR: internal tutarlılık testi, TRT: test/retest analizi)

Son olarak, LupusPRO formunun alt birimlerinin SF-36'nın ilgili alt birimleri, SF-6D skorları, hastalık aktivite ve hasar indeksleri, PGA skorları, HSDD (hastanın sağlık durumundaki değişim) skorları ile korelasyon testleri yapıldığında genel olarak 'p' değerleri anlamlı olmakla birlikte orta derecede korelasyon gösterdiği izlendi. Analiz sonuçları Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** LupusPRO formunun geçerlilik analizi sonuçları

<b>Alt Birimler</b>	<b>Bileşenlerin Geçerliliği</b> korelasyon katsayısı/(p-değeri)		<b>Kriter Geçerliliği</b> korelasyon katsayısı/(p-değeri)	
<b>Lupus Semptomları</b>	PGA	-0.35 (0.001)	HSDD	-0.30 (0.002)
	SLEDAI	-0.19 (0.06)	SF-6D	0.49 (0.001)
<b>Düşünce Yapısı</b>	PGA	-0.19 (0.06)	HSDD	-0.20 (0.01)
			SF-6D	0.14 (0.03)
<b>Lupus Tedavisi</b>			PGA	-0.28 (0.005)
			Alevlenme	-0.19 (0.05)
			SF-6D	0.24 (0.02)
<b>Öz bakım</b>			PGA	-0.21 (0.03)
<b>Fiziksel Sağlık</b>	SF-36 FS	0.65 (0.001)	SLICC	-0.32 (0.001)
			PGA	-0.40 (0.001)
	SF-36 RF	0.64 (0.001)	HSDD	-0.27 (0.005)
			SLEDAI	-0.27 (0.006)
<b>Ağrı-Yaşam</b>	SF-36 VA	0.79 (0.0001)	SF-6D	0.72 (0.001)
			PGA	-0.36 (0.005)
	SF-36 CE	0.68 (0.001)	HSDD	-0.29 (0.004)
			SLEDAI	-0.18 (0.05)
<b>Beden Görünümü</b>			SF-6D	0.75 (0.001)
			PGA	-0.24 (0.02)
<b>Duygusal Sağlık</b>			SF-6D	0.52 (0.001)
	SF-36 DS	0.52 (0.001)	PGA	-0.30 (0.002)
	SF-36 RD	0.53 (0.001)	Alevlenme	-0.23 (0.02)
<b>Amaçlar-Hedefler</b>			SF-6D	0.52 (0.001)
			PGA	-0.38 (0.001)
			HSDD	-0.21 (0.03)
			SLEDAI	-0.19 (0.06)
		SF-6D	0.42 (0.05)	

(HSDD: Bir önceki kontrolüne göre 'Hastanın Sağlık Durumundaki Değişim'; PGA: Doktorun genel değerlendirme skoru; FS: fiziksel sağlık; RF:rol kısıtlanması-fiziksel, CE:canlılık/enerji, DS:duygusal sağlık, RD: rol kısıtlanması-duygusal)

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamız sonucunda LupusPRO testinin Türkçe'ye çevrilmiş halinin, Türkçe konuşan hastalar üzerinde geçerli olduğu ve güvenle kullanılacağı gösterilmiştir. Bu çalışma ile ilk kez, lupus hastalarına spesifik bir hayat kalitesi değerlendirme ölçütünün Türkçe validasyonu yapılmıştır ve bu form SLE tanılı hastaların sağlık ile ilişkili hayat kaliteleri açısından önemli olan faktörleri değerlendirmeye yönelik fiziksel fonksiyonlar, duygu durum, beden görünümü, düşünce yapısı, öz bakım, ağrı ile yaşam gibi konular hakkında değerli bilgiler sağlamaktadır.

Hastalık aktivitesini ve hasarı belirlemek için düzenlenmiş indekslerin içeriklerinin yalnızca %2 ila %14 kadarı HRQOL ile ilgilidir [142]. Bundan dolayı, HRQOL ile değerlendirme yaparak, daha farklı, değerli ve hasta açısından önemli bilgiler elde edilebilir. SLE tedavilerinin etkinliklerinin araştırıldığı çalışmalarda, QOL değerlendirmesi ile ilgili sonlanım noktalarının da yer alması gerektiği kabul edilmektedir [5, 9, 143]. “Outcomes Measures in Rheumatology” (OMERACT) grubu tarafından da, SLE araştırmalarında kullanılacak 4 ana sonuç değerlendirme indeksinden birinin HRQOL olması önerilmektedir.

Ware tarafından 1987 yılında geliştirilen SF-36, jenerik ölçütler içerisinde en yaygın kullanılanıdır. Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi



grubuna özgü olmayıp genel sağlık kavramlarını içermektedir. SF-36, 2 ana boyut (fiziksel boyut “FB” ve mental boyut “MB”) ve 8 kavramı (Fiziksel fonksiyon, rol kısıtlanması- fiziksel, bedensel ağrı, enerji/canlılık, sosyal fonksiyon, rol kısıtlanması- duygusal, mental sağlık, genel sağlık algısı) değerlendiren çok başlıklı skala şeklindedir. Ülkemizde de geçerlilik güvenilirlik çalışması yapılmış olan SF-36, klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş olup yaşam kalitesini değerlendirmede geçerli ve oldukça başarılı bir ölçüttür [144, 145].

Genel sağlık ölçüm indekslerinin kullanıldığı SLE çalışmalarında genel popülasyona göre SLE hastalarında daha düşük HRQOL skorlarının bulunduğu gösterilmiştir [7]. SLE hastalarında hayat kalitesinin sorgulandığı çalışmaların çoğunda ‘short form 36’(SF-36), SF-20 veya Quality of Life scale (QOL-S) gibi genel HRQOL ölçüm araçları kullanılmıştır [146-152]. SF-36, SLE hastaları için önemi olan spesifik başlıkları (uyku, seksüel yaşam vb. gibi) içermemektedir [150] ve longitudinal çalışmalarda hastalık durumundaki değişikliklere duyarlı değildir [153, 154]. QOL-S ise halihazırda SLE hastalarında uygulanması için valide edilmemiştir. Ayrıca QOL-S, SLE hastaları için spesifik olmadığı gibi romatoid artrit ve SLE hastalarında benzer sonuçlar vermektedir. Bu nedenlerle genel HRQOL sorgulama araçlarının SLE hastalarında uygulanmalarında kısıtlılıklar bulunmaktadır.

SLE hastaları için spesifik olarak geliştirilmiş HRQOL/QOL sorgulama indekslerinin, SLE’nin hayat kalitesi üzerine etkileri ile ilgili daha ayrıntılı bilgiler

sağlamaktadır ve hastalık durumundaki değişikliklere daha duyarlıdır. SLE ve tedavisinin hastaların sağlık durumu ve iyilik durumlarının ötesinde etkileri olması nedeni ile hastalığın veya bir tedavi girişiminin etkilerinin daha ayrıntılı bir QOL indeksi ile değerlendirilmesi önemlidir [153, 155-158]. Bununla birlikte SLE-spesifik ölçüm araçları ile ilgili literatür bilgileri sınırlıdır [153, 156, 159, 160]. ‘The SLE Symptom Checklist (SSC)’ indeksi, SLE için Hollanda’da geliştirilmiş bir formdur. SLE semptomlarının fiziksel açıdan sorgulanmasını da içermektedir ve stabil hastalığı olan az sayıda hastada valide edilmiştir [156]. Yaygın kabul görmesi için, geniş ve farklı popülasyonlarda ve stabil ya da aktif hastalık durumu olan hastalarda, farklı dillerde validasyon çalışmalarının yapılması gerekmektedir [161]. Singapur’da geliştirilen diğer bir indeks olan SLEQOL, 40 sorudan oluşan ancak, hastalardan çok, doktor veya hemşirenin veri girebildiği bir indekstir. SLE hastalarında, fiziksel ve psikolojik yönlerden hayat kalitesini değerlendirmeye yönelik içeriği olsa da kendi içinde validasyonu zayıftır ve diğer kültürler açısından validasyonu belirsizdir [153]. LupusQoL© İngiliz SLE hastaları için geliştirilmiştir ve Amerikan hastaları için geçerli olup olmadığı araştırılmaktadır. Bununla birlikte, İngiliz hastalarda yeteri kadar etnik heterojenite olmadığı için bu indeksin Amerikan hastalar için ideal olamayabileceği düşünülmektedir [162]. Benzer olarak İngiliz hastalar için geliştirilmiş olan diğer bir hastalık spesifik ölçüm aracı olan ‘L-Qol’ formunun heterojen etnik kökenli toplumları tam yansıtamayabileceği ve QOL ilişkili içeriğin yetersiz olabileceği düşünülmektedir [160].

LupusPRO, İngilizce dilinde, Amerikan SLE hastaları arasında geliştirilmiş ve validasyonu yapılmış hastalık spesifik bir PROM'dur [13]. Çeşitli başlıklar altında hastalık ilişkili hayat kalitesi (health related quality of life, HR-QoL) ve hastalık ile ilişkili olmayan hayat kalitesi (non-HRQoL) ile ilgili sorgulamalar bulunmaktadır ve SLE ile ilgili bazı konularda halihazırda var olan genel veya hastalık spesifik olan PROM'lar ile elde edilemeyecek veriler sağlamaktadır. LupusPRO geçerli, güvenilir ve SLE hastalarının sağlık durumlarında ki değişiklikleri dinamik olarak yansıtabildiği gösterilmiş bir PROM'dur. İngilizce, İspanyolca ve Fransızca versiyonları mevcuttur.

Hastaların yaşamakta olduğu problemlere göre soru başlıklarını içeriyor olması ve daha önce Amerikalı lupus hastalarında, Fransızca konuşan Kanadalılar'da, Filipinliler'de, İspanyol kökenlilerde validasyon çalışmalarının yapılmış olması nedeni ile temeli güçlü bir testtir. Daha önce çeşitli kültürlerden lupus hastaları üzerinde çalışmalar yapılmış olması, çok kültürlü bir millete sahip olan ülkemizde bu testin uygulanabilirliği açısından önemli bir faktördür. Benzer şekilde, Türkçe geçerlilik-güvenilirlik testinin yapılması ile, bu formun farklı milletler ve kültürlerden lupus hastaları üzerinde kullanım imkanı artacaktır.

Formun 'internal tutarlılık-güvenilirlik' analiz sonuçları genel olarak iyi düzeydedir. Formu ikinci kez dolduran ve durumu iki test arasında karşılaştırma yapmak için uygun olan hastalardan sağlanan form sayısı, 'test/retest güvenilirlik analizi' için yeterli sayıdadır ve testin tekrar doldurulması ile tutarlılığın sağlandığı saptanmıştır.

Testin SF-36 hayat kalitesi formu ile korelasyonu iyi düzeydedir. Ancak hastalık aktivitesi göstergeleri ile korelasyonu orta düzeyde sayılabilir. Bununla birlikte Jolly ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık aktivitesi ile korelasyon daha iyi düzeydedir [13]. Bu durumun bazı sebepleri olabilir. Öncelikle bu çalışma bir tercüme üzerinden yapılmıştır ve ne kadar özenli ve doğru yapılırsa yapılsın, testin geliştiricilerinin oluşturduğu orijinal metin tam olarak anlamını koruyamamış olabilir. Diğer taraftan, her ne kadar hastalardan sorulan sorulara lupus ile ilgili olan durumlarına göre cevap vermeleri test içinde bir çok kez belirtilmiş olsada test doldurulmadan önce bu durumun hastalara tekrar hatırlatılması önemlidir. Hatta daha önemlisi bu çalışmadan elde ettiğimiz tecrübeye göre, bazı hastalar hastalıkları hakkında yeterli bilgiye sahip olmadıkları için yaşadıkları tüm problemlerin sebebinin lupus olduğunu düşünerek sorulara cevap verebilmektedir. Bu nedenle tüm hastalar, hastalıkları ve tedavileri konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilir ise testten elde edilecek sonuçlar daha isabetli olacaktır.

Toplumumuz, gerek aile yapısı ve dini inanışlar, gerek ekonomik koşullar ve eğitim durumu, gerekse de etnik kökenler açısından geniş bir yelpaze görünümündedir. Test sonuçlarımızın geniş bir aralıkta değişkenlik göstermesinin de toplumumuzun çok kültürlü yapısından kaynaklandığı söylenebilir. Çünkü daha önce de değinildiği gibi, lupus hastalığının gidişatı, hastanın sosyo-ekonomik koşulları, etnik kökeni gibi faktörlerden etkilenebilmektedir [3].

Bir diğer önemli nokta çalışmamıza aldığımız hastaların ortalama hastalık sürelerinin, hastalık aktivite indekslerinin ve hasar indekslerinin Jolly ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastalara göre daha düşük olmasıdır. Jolly ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama hastalık süresi 9.1 yıl, ortalama SLEDAI skoru 6.6 ve ortalama SLICC skoru 2.0 bulunmuştur. Buna karşın bizim çalışmamızda bu veriler sırasıyla 5.0 yıl, 3.1 ve 0.52 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda, LupusPRO birimlerinin hastalık aktivite ölçütleri ile korelasyonun Jolly ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha zayıf olmasının nedenleri arasında bu durum da sayılabilir.

Özetle; bu çalışma ile genel olarak, LupusPRO formunun Türkçe konuşan lupuslu hastalar üzerinde uygulanabilirliğinin geçerli olduğu gösterilmiştir. SLE hastaları için PROM araştırmaları gelişme aşamasındadır. Testin yaygın kullanımı ile birlikte, ilerleyen dönemlerde, her bir soru için gerekli düzenlemeler gündeme gelebilecektir. Bu çalışma, bu alanda bir temel oluşturmaya ve klinik çalışmaların zenginleşmesine yardımcı olacaktır.

## 6. SONUÇLAR

- Toplam 102 hastanın 96'sı kadın (%94) idi. Hastaların yaş ortalaması 39.0 (sd  $\pm 1.1$ ), boy ortalaması 161.8 ( $\pm 7.4$ ), kilo ortalaması 69.1 ( $\pm 14.4$ ) idi.
- Ortalama hastalık süresi 5.0 yıl ( $\pm 4.6$ ) olarak bulundu.
- 46 hastanın (%45) kortikosteroid, 89 hastanın (%87.3) hidroksiklorokin, 16 hastanın (%15.7) azatiopürin ve 6 hastanın (%5.9) mikofenolat mofetil kullanıldığı belirlendi.
- Klinik bulgulardan en sık cilt tutulumu (fotosensitivite %80.4, malar raş %66.7, oral aft %64.7) saptanırken, serozit (%8.8) ve nöropsikiyatrik tutulum (%9.8) en az sıklıkta saptanan bulgular olarak tespit edildi.
- Hastaların %77.5'inde anti-ds DNA pozitif bulundu. Buna karşın lupus antikoagülanı %6.5 hastada pozitif olarak saptandı.
- PGA (Physician Global Assesment -doktorun global değerlendirme skoru) açısından hastaların %26'sının '0', %60'mın '1', %11'inin '2' ve %5'inin '3'skoru aldıkları görüldü.
- Hastaların 25'inde (%24.5) alevlenme mevcut idi. Bu 25 hastanın 11'inde hafif, 8'inde orta ve 6'sında şiddetli alevlenme olduğu tespit edildi.

- SLEDAI skoru ortalamaları 3.1 ( $\pm$  3.71) ve SLICC skoru ortalaması 0.52 ( $\pm$ 0.75) olarak saptandı.
- SF-6D skoru ortalaması 0.65 ( $\pm$ 0.13) olarak bulundu.
- ‘İnternal tutarlılık-güvenilirlik’ testi sonuçlarına göre alfa değerleri 0.63 ile 0.94 arasında bulundu.
- Birinci ve ikinci LupusPRO formları arasında test-retest analizi sonuçlarına göre alfa değerleri ise 0.87 ile 0.97 arasında bulundu.
- LupusPRO’nun alt birimlerinin genel olarak SF-36 testinin ilgili alt birimleri ile, SF-6D skorları ile, hastalık aktivite indeksi ile, hasar indeksi ile, PGA skoru ile, hastanın sağlık durumundaki değişiklik derecesi ile korelasyon gösterdiği izlendi.

## 7. KAYNAKLAR

1. Budd RC, F.G., Genovese MC,sergent JS, RuddyS, Seledge CB,, *Kelly's Textbookof Rheumatology*. 2005. 7.th Ed: p. 1201-1223.
2. O'Neill, S. and R. Cervera, *Systemic lupus erythematosus*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010. 24(6): p. 841-55.
3. Ward, M.M., E. Pyun, and S. Studenski, *Long-term survival in systemic lupus erythematosus. Patient characteristics associated with poorer outcomes*. Arthritis Rheum, 1995. 38(2): p. 274-83.
4. Uramoto, K.M., et al., *Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992*. Arthritis Rheum, 1999. 42(1): p. 46-50.
5. Strand, V., et al., *Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 1999. 26(2): p. 490-7.
6. Jolly, M.U.T., *Health related quality of life among outpatient systemic lupus erythematosus, University of Chicago cohort*. Arthritis Rheum, 2003. 48(12): p. 3642.
7. Jolly, M., *How does quality of life of patients with systemic lupus erythematosus compare with that of other common chronic illnesses?* J Rheumatol, 2005. 32(9): p. 1706-8.
8. Strand, V., et al., *Endpoints: consensus recommendations from OMERACT IV. Outcome Measures in Rheumatology*. Lupus, 2000. 9(5): p. 322-7.



9. Smolen, J.S., et al., *Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains*. *J Rheumatol*, 1999. 26(2): p. 504-7.
10. *FDA Guidance on Patient Reported Outcomes*. [Electronic Citation] 2006; Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
11. *Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Systemic Lupus Erythematosus — Developing Medical Products for Treatment*. [[Electronic Citation]] 2008; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072063.pdf>.
12. Holmes, S. and J. Dickerson, *The quality of life: design and evaluation of a self-assessment instrument for use with cancer patients*. *Int J Nurs Stud*, 1987. 24(1): p. 15-24.
13. Jolly, M., et al., *Disease-Specific Patient Reported Outcome Tools for Systemic Lupus Erythematosus*. *Semin Arthritis Rheum*, 2012.
14. Ardoin, S.P. and D.S. Pisetsky, *Developments in the scientific understanding of lupus*. *Arthritis Res Ther*, 2008. 10(5): p. 218.
15. Hochberg, M.C., *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1997. 40(9): p. 1725.
16. Hay, E., C. Gordon, and P. Emery, *Assessment of lupus: where are we now?* *Ann Rheum Dis*, 1993. 52(3): p. 169-72.
17. Liang, M.H., S. Stern, and J.M. Esdaile, *Systemic lupus erythematosus activity. An operational definition*. *Rheum Dis Clin North Am*, 1988. 14(1): p. 57-66.

18. Bombardier, C., et al., *Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE.* Arthritis Rheum, 1992. 35(6): p. 630-40.
19. Gladman, D., 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): p. 363-9.
20. Dennis L. Kesper, E.B., Anthony S. Fauci,Stephan L. Hauser,Dan L.Longo, J. Larry Jameson, *Harrsdison's Principles of Internal Medicine Systemic Lupus Erythematosus.* Vol. part thirteenth. 2010.
21. Hopkinson, N.D., M. Doherty, and R.J. Powell, *Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients.* Ann Rheum Dis, 1994. 53(10): p. 675-80.
22. Cakir, N., et al., *The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study.* Rheumatol Int, 2012. 32(4): p. 895-908.
23. Kumar, K., S. Chambers, and C. Gordon, *Challenges of ethnicity in SLE.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2009. 23(4): p. 549-61.
24. Lau, C.S., G. Yin, and M.Y. Mok, *Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview.* Lupus, 2006. 15(11): p. 715-9.
25. Urowitz, M.B., et al., *Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years.* J Rheumatol, 1997. 24(6): p. 1061-5.
26. Munoz, L.E., et al., *SLE--a disease of clearance deficiency?* Rheumatology (Oxford), 2005. 44(9): p. 1101-7.

27. Rahman, A. and D.A. Isenberg, *Systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 2008. 358(9): p. 929-39.
28. Casciola-Rosen, L.A., G. Anhalt, and A. Rosen, *Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes*. J Exp Med, 1994. 179(4): p. 1317-30.
29. Arbuckle, M.R., et al., *Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 2003. 349(16): p. 1526-33.
30. McMurray, R.W. and W. May, *Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis*. Arthritis Rheum, 2003. 48(8): p. 2100-10.
31. Lahita, R.G., *The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus*. Curr Opin Rheumatol, 1999. 11(5): p. 352-6.
32. Alarcon-Segovia, D., et al., *Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort*. Arthritis Rheum, 2005. 52(4): p. 1138-47.
33. Deapen, D., et al., *A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1992. 35(3): p. 311-8.
34. Jarvinen, P., et al., *Systemic lupus erythematosus and related systemic diseases in a nationwide twin cohort: an increased prevalence of disease in MZ twins and concordance of disease features*. J Intern Med, 1992. 231(1): p. 67-72.
35. Bell, D.A., et al., *HLA antigens in systemic lupus erythematosus: relationship to disease severity, age at onset, and sex*. J Rheumatol, 1984. 11(4): p. 475-9.

36. Schur, P.H., et al., *The effect of ethnicity on major histocompatibility complex complement allotypes and extended haplotypes in patients with systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1990. 33(7): p. 985-92.
37. Kachru, R.B., et al., *A significant increase of HLA-DR3 and DR2 in systemic lupus erythematosus among blacks*. *J Rheumatol*, 1984. 11(4): p. 471-4.
38. Graham, R.R., et al., *Visualizing human leukocyte antigen class II risk haplotypes in human systemic lupus erythematosus*. *Am J Hum Genet*, 2002. 71(3): p. 543-53.
39. Pickering, M.C., et al., *Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis*. *Adv Immunol*, 2000. 76: p. 227-324.
40. Agnello, V., *Lupus diseases associated with hereditary and acquired deficiencies of complement*. *Springer Semin Immunopathol*, 1986. 9(2-3): p. 161-78.
41. Wallace DJ, H.B., Eds, *Lippincott Williams and Wilkins 2002*(Wallace DJ. *The Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus*.): p. 621-628.
- .
42. Patel, P. and V. Werth, *Cutaneous lupus erythematosus: a review*. *Dermatol Clin*, 2002. 20(3): p. 373-85, v.
43. Pistiner, M., et al., *Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients*. *Semin Arthritis Rheum*, 1991. 21(1): p. 55-64.
44. Healy, E., E. Kieran, and S. Rogers, *Cutaneous lupus erythematosus--a study of clinical and laboratory prognostic factors in 65 patients*. *Ir J Med Sci*, 1995. 164(2): p. 113-5.

45. Provost, T.T., *The relationship between discoid and systemic lupus erythematosus*. Arch Dermatol, 1994. 130(10): p. 1308-10.
46. Kammer, G.M., N.A. Soter, and P.H. Schur, *Circulating immune complexes in patients with necrotizing vasculitis*. Clin Immunol Immunopathol, 1980. 15(4): p. 658-72.
47. Black, D.R., et al., *Frequency and severity of systemic disease in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus*. Arch Dermatol, 2002. 138(9): p. 1175-8.
48. IO;, T. and B. DT;, *Clinical features and treatment of systemic lupus erythematosus.*, in *Kelley's Textbook of Rheumatology*, F. GS;, et al., Editors. 2009, Saunders Elsevier Press: Philadelphia. p. 1263-1300.
49. Reilly, P.A., et al., *Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 1990. 17(6): p. 777-84.
50. van Vugt, R.M., et al., *Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 1998. 57(9): p. 540-4.
51. Panush, R.S., et al., *'Rhupus' syndrome*. Arch Intern Med, 1988. 148(7): p. 1633-6.
52. Abu-Shakra, M., D. Buskila, and Y. Shoenfeld, *Osteonecrosis in patients with SLE*. Clin Rev Allergy Immunol, 2003. 25(1): p. 13-24.
53. Oinuma, K., et al., *Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment*. Ann Rheum Dis, 2001. 60(12): p. 1145-8.
54. Pineau, C.A., et al., *Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density*. Lupus, 2004. 13(6): p. 436-41.

55. Huisman, A.M., et al., *Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia*. J Rheumatol, 2001. 28(11): p. 2535-9.
56. Panopalis, P. and J. Yazdany, *Bone health in systemic lupus erythematosus*. Curr Rheumatol Rep, 2009. 11(3): p. 177-84.
57. Greco, C.M., T.E. Rudy, and S. Manzi, *Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory*. Pain Med, 2003. 4(1): p. 39-50.
58. Isenber, D.A. and M.L. Snaith, *Muscle Disease in systemic lupus erythematosus: a study of its nature, frequency and cause*. J Rheumatol, 1981. 8(6): p. 917-24.
59. Bertias, G. and D.T. Boumpas, *Update on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2008. 4(9): p. 464-72.
60. Molino, C., F. Fabbian, and C. Longhini, *Clinical approach to lupus nephritis: recent advances*. Eur J Intern Med, 2009. 20(5): p. 447-53.
61. Bastian, H.M., et al., *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis*. Lupus, 2002. 11(3): p. 152-60.
62. Weening, J.J., et al., *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited*. J Am Soc Nephrol, 2004. 15(2): p. 241-50.
63. Ortega, L.M., et al., *Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions*. Lupus, 2010. 19(5): p. 557-74.
64. Nojima, Y., et al., *Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 1992. 51(9): p. 1053-5.

65. *The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes.* Arthritis Rheum, 1999. 42(4): p. 599-608.
66. West, S.G., *Neuropsychiatric lupus.* Rheum Dis Clin North Am, 1994. 20(1): p. 129-58.
67. Denburg, S.D., et al., *Lymphocyte antigens in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Relationship of lymphocyte antibody specificities to clinical disease.* Arthritis Rheum, 1994. 37(3): p. 369-75.
68. Scott, T.F., D. Hess, and J. Brillman, *Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis clinically and by magnetic resonance imaging.* Arch Intern Med, 1994. 154(8): p. 917-20.
69. Kozora, E., et al., *Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease.* Arthritis Rheum, 1998. 41(1): p. 41-7.
70. Hanly, J.G., et al., *Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study.* Ann Rheum Dis, 2012.
71. Steens, S.C., et al., *Association between microscopic brain damage as indicated by magnetization transfer imaging and anticardiolipin antibodies in neuropsychiatric lupus.* Arthritis Res Ther, 2006. 8(2): p. R38.
72. Weiner, S.M., et al., *Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET.* Ann Rheum Dis, 2000. 59(5): p. 377-85.
73. Montecucco, C., et al., *Antibodies to hn-RNP protein A1 in systemic lupus erythematosus: clinical association with Raynaud's phenomenon and esophageal dysmotility.* Clin Exp Rheumatol, 1992. 10(3): p. 223-7.

74. Jovaisas, A. and G. Kraag, *Acute gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus*. *Can J Surg*, 1987. 30(3): p. 185-8.
75. Hoffman, B.I. and W.A. Katz, *The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature*. *Semin Arthritis Rheum*, 1980. 9(4): p. 237-47.
76. Mok, C.C., *Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2005. 19(5): p. 741-66.
77. Saab, S., M.P. Corr, and M.H. Weisman, *Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis: a case series*. *J Rheumatol*, 1998. 25(4): p. 801-6.
78. Borum, M., et al., *Chronic pancreatitis: a complication of systemic lupus erythematosus*. *Gastroenterology*, 1993. 104(2): p. 613-5.
79. Giannouli, S., et al., *Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment*. *Ann Rheum Dis*, 2006. 65(2): p. 144-8.
80. Keeling, D.M. and D.A. Isenberg, *Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus*. *Blood Rev*, 1993. 7(4): p. 199-207.
81. Rivero, S.J., E. Diaz-Jouanen, and D. Alarcon-Segovia, *Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance*. *Arthritis Rheum*, 1978. 21(3): p. 295-305.
82. Winfield, J.B., R.J. Winchester, and H.G. Kunkel, *Association of cold-reactive antilymphocyte antibodies with lymphopenia in systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1975. 18(6): p. 587-94.
83. Budman, D.R. and A.D. Steinberg, *Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. Current concepts*. *Ann Intern Med*, 1977. 86(2): p. 220-9.



84. Pujol, M., et al., *High prevalence of platelet autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus*. Br J Haematol, 1995. 89(1): p. 137-41.
85. Fureder, W., et al., *Serum thrombopoietin levels and anti-thrombopoietin antibodies in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2002. 11(4): p. 221-6.
86. Orens, J.B., F.J. Martinez, and J.P. Lynch, 3rd, *Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus*. Rheum Dis Clin North Am, 1994. 20(1): p. 159-93.
87. Fishback, N. and M.N. Koss, *Pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus*. Curr Opin Pulm Med, 1995. 1(5): p. 368-75.
88. Mathlouthi, A., et al., *Massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus: thoracoscopic and immunohistological findings*. Monaldi Arch Chest Dis, 1998. 53(1): p. 34-6.
89. Haupt, H.M., G.W. Moore, and G.M. Hutchins, *The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients*. Am J Med, 1981. 71(5): p. 791-8.
90. Fenlon, H.M., et al., *High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus*. AJR Am J Roentgenol, 1996. 166(2): p. 301-7.
91. Groen, H., et al., *Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold capillary patterns*. Am J Med, 1992. 93(6): p. 619-27.
92. Wiedemann, H.P. and R.A. Matthay, *Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases*. Clin Chest Med, 1989. 10(4): p. 677-722.
93. Zamora, M.R., et al., *Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome*. Medicine (Baltimore), 1997. 76(3): p. 192-202.

94. Doria, A., et al., *Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2005. 14(9): p. 683-6.
95. Leung, W.H., et al., *Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus*. *Am J Med*, 1990. 89(4): p. 411-9.
96. Man, B.L. and C.C. Mok, *Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome*. *Lupus*, 2005. 14(10): p. 822-6.
97. Mandell, B.F., *Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus*. *Semin Arthritis Rheum*, 1987. 17(2): p. 126-41.
98. Borenstein, D.G., et al., *The myocarditis of systemic lupus erythematosus: association with myositis*. *Ann Intern Med*, 1978. 89(5 Pt 1): p. 619-24.
99. Moder, K.G., T.D. Miller, and H.D. Tazelaar, *Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus*. *Mayo Clin Proc*, 1999. 74(3): p. 275-84.
100. Nihoyannopoulos, P., et al., *Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies*. *Circulation*, 1990. 82(2): p. 369-75.
101. Read, R.W., *Clinical mini-review: systemic lupus erythematosus and the eye*. *Ocul Immunol Inflamm*, 2004. 12(2): p. 87-99.
102. McNeil, H.P., et al., *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 Acad Sci U S A*, 1990. 87(11): p. 4120-4.
103. Miyakis, S., et al., *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)*. *J Thromb Haemost*, 2006. 4(2): p. 295-306.

104. Pons-Estel, G.J., et al., *Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus*. Semin Arthritis Rheum, 2010. 39(4): p. 257-68.
105. Ruiz-Irastorza, G. and M.A. Khamashta, *Lupus and pregnancy: ten questions and some answers*. Lupus, 2008. 17(5): p. 416-20.
106. Hayslett, J.P., *Maternal and fetal complications in pregnant women with systemic lupus erythematosus*. Am J Kidney Dis, 1991. 17(2): p. 123-6.
107. Bobrie, G., et al., *Pregnancy in lupus nephritis and related disorders*. Am J Kidney Dis, 1987. 9(4): p. 339-43.
108. Hayslett, J.P., *The effect of systemic lupus erythematosus on pregnancy and pregnancy outcome*. Am J Reprod Immunol, 1992. 28(3-4): p. 199-204.
109. Lockshin, M.D., *Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen*. Arthritis Rheum, 1989. 32(6): p. 665-70.
110. Yasmeen, S., et al., *Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus*. J Matern Fetal Med, 2001. 10(2): p. 91-6.
111. Clowse, M.E., *Lupus activity in pregnancy*. Rheum Dis Clin North Am, 2007. 33(2): p. 237-52, v.
112. Andrade, R., et al., *Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI) [corrected]*. Clin Exp Rheumatol, 2008. 26(2): p. 268-74.
113. Clowse, M.E., et al., *Early risk factors for pregnancy loss in lupus*. Obstet Gynecol, 2006. 107(2 Pt 1): p. 293-9.

114. Buyon, J.P., et al., *Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies.* Arthritis Rheum, 1993. 36(9): p. 1263-73.
115. Boumpas, D.T., P. Sidiropoulos, and G. Bertsias, *Optimum therapeutic approaches for lupus nephritis: what therapy and for whom?* Nat Clin Pract Rheumatol, 2005. 1(1): p. 22-30.
116. D'Cruz, D., *Antimalarial therapy: a panacea for mild lupus?* Lupus, 2001. 10(3): p. 148-51.
117. Tsakonas, E., et al., *A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group.* Lupus, 1998. 7(2): p. 80-5.
118. Danowski, A., L. Magder, and M. Petri, *Flares in lupus: Outcome Assessment Trial (FLOAT), a comparison between oral methylprednisolone and intramuscular triamcinolone.* J Rheumatol, 2006. 33(1): p. 57-60.
119. Sato, E.I., *Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus.* Lupus, 2001. 10(3): p. 162-4.
120. Heath, M. and G.J. Raugi, *Evidence-based evaluation of immunomodulatory therapy for the cutaneous manifestations of lupus.* Adv Dermatol, 2004. 20: p. 257-91.
121. Malcangi, G., et al., *Bullous SLE: response to methotrexate and relationship with disease activity.* Lupus, 2003. 12(1): p. 63-6.
122. Carneiro, J.R. and E.I. Sato, *Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus.* J Rheumatol, 1999. 26(6): p. 1275-9.

123. Morton, S.J. and R.J. Powell, *An audit of cyclosporin for systemic lupus erythematosus and related overlap syndromes: limitations of its use.* Ann Rheum Dis, 2000. 59(6): p. 487-9.
124. Quartuccio, L., et al., *Efficacy of cyclosporin-A in the long-term management of thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus.* Lupus, 2006. 15(2): p. 76-9.
125. Wang, S.W. and T.T. Cheng, *Systemic lupus erythematosus with refractory hemolytic anemia effectively treated with cyclosporin A: a case report.* Lupus, 2005. 14(6): p. 483-5.
126. de Glas-Vos, J.W., et al., *Treatment of proliferative lupus nephritis with methylprednisolone pulse therapy and oral azathioprine.* Neth J Med, 1995. 46(1): p. 4-14.
127. Nossent, H.C. and W. Koldingsnes, *Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis.* Rheumatology (Oxford), 2000. 39(9): p. 969-74.
128. Callen, J.P., et al., *Azathioprine. An effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis.* Arch Dermatol, 1991. 127(4): p. 515-22.
129. Austin, H.A., 3rd, et al., *Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs.* N Engl J Med, 1986. 314(10): p. 614-9.
130. Boumpas, D.T., et al., *Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis.* Lancet, 1992. 340(8822): p. 741-5.

131. Gourley, M.F., et al., *Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial.* Ann Intern Med, 1996. 125(7): p. 549-57.
132. Steinberg, A.D. and S.C. Steinberg, *Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only.* Arthritis Rheum, 1991. 34(8): p. 945-50.
133. Houssiau, F.A., et al., *Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide.* Arthritis Rheum, 2002. 46(8): p. 2121-31.
134. Chan, T.M., et al., *Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis.* J Am Soc Nephrol, 2005. 16(4): p. 1076-84.
135. Ginzler, E.M., et al., *Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis.* N Engl J Med, 2005. 353(21): p. 2219-28.
136. Smith, K.G., et al., *Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment.* Arthritis Rheum, 2006. 54(9): p. 2970-82.
137. Ward, M.M., *Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis.* Kidney Int, 2000. 57(5): p. 2136-43.
138. Stoll, T., B. Seifert, and D.A. Isenberg, *SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus.* Br J Rheumatol, 1996. 35(3): p. 248-54.

139. Ruperto, N., et al., *International consensus for a definition of disease flare in lupus*. *Lupus*, 2011. 20(5): p. 453-62.
140. Hays, R.D., R. Anderson, and D. Revicki, *Psychometric considerations in evaluating health-related quality of life measures*. *Qual Life Res*, 1993. 2(6): p. 441-9.
141. RD;, H. and R. D.;, *Reliability and Validity (including responsiveness)*, in *Assessing Quality of Life in Clinical Trials.*, F. P; and H. R.;, Editors. 2005, Oxford University Press.: USA. p. 25-39.
142. Jolly, M. and T.O. Utset, *Can disease specific measures for systemic lupus erythematosus predict patients health related quality of life?* *Lupus*, 2004. 13(12): p. 924-6.
143. Gordon, C. and A.E. Clarke, *Quality of life and economic evaluation in SLE clinical trials*. *Lupus*, 1999. 8(8): p. 645-54.
144. H;, K., et al., *Kısa Form-36 (KF-36)"nın Türkçe versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği*. *İlaç ve Tedavi Dergisi*, 1999. 12: p. 102-106.
145. Ware, J.E., Jr. and B. Gandek, *Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project*. *J Clin Epidemiol*, 1998. 51(11): p. 903-12.
146. Thumboo, J., et al., *Validation of the Chinese SF-36 for quality of life assessment in patients with systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2000. 9(9): p. 708-12.
147. Da Costa, D., et al., *Determinants of health status in fibromyalgia: a comparative study with systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol*, 2000. 27(2): p. 365-72.

148. Clarke, A.E., et al., *An international perspective on the well being and health care costs for patients with systemic lupus erythematosus. Tri-Nation Study Group.* J Rheumatol, 1999. 26(7): p. 1500-11.
149. Gilboe, I.M., T.K. Kvien, and G. Husby, *Health status in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis and healthy controls.* J Rheumatol, 1999. 26(8): p. 1694-700.
150. McElhone, K., J. Abbott, and L.S. Teh, *A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus.* Lupus, 2006. 15(10): p. 633-43.
151. Stoll, T., et al., *Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus.* J Rheumatol, 1997. 24(8): p. 1608-14.
152. Burckhardt, C.S., B. Archenholtz, and A. Bjelle, *Measuring the quality of life of women with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus: a Swedish version of the Quality of Life Scale (QOLS).* Scand J Rheumatol, 1992. 21(4): p. 190-5.
153. Leong, K.P., et al., *Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument (SLEQOL).* Rheumatology (Oxford), 2005. 44(10): p. 1267-76.
154. Kuriya, B., et al., *Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum, 2008. 59(2): p. 181-5.
155. Burckhardt, C.S., B. Archenholtz, and A. Bjelle, *Quality of life of women with systemic lupus erythematosus: a comparison with women with rheumatoid arthritis.* J Rheumatol, 1993. 20(6): p. 977-81.



156. Grootsholten, C., et al., *Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: development and validation of a lupus specific symptom checklist*. Qual Life Res, 2003. 12(6): p. 635-44.
157. Wiginton, K.L., *Illness representations: mapping the experience of lupus*. Health Educ Behav, 1999. 26(4): p. 443-53.
158. Archenholtz, B., C.S. Burckhardt, and K. Segesten, *Quality of life of women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis: domains of importance and dissatisfaction*. Qual Life Res, 1999. 8(5): p. 411-6.
159. McElhone, K., et al., *Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQol, for adults with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2007. 57(6): p. 972-9.
160. Doward, L.C., et al., *The development of the L-QoL: a quality-of-life instrument specific to systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 2009. 68(2): p. 196-200.
161. Guillemin, F., C. Bombardier, and D. Beaton, *Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines*. J Clin Epidemiol, 1993. 46(12): p. 1417-32.
162. Jolly, M., et al., *Lupus-specific health outcome measure for US patients: the LupusQoL-US version*. Ann Rheum Dis, 2010. 69(1): p. 29-33.

## 8.ÖZET

**Amaç:** LupusPRO lupus hastalığı için spesifik bir PROM'dur ve Amerikan lupus hastalarında valide edilmiştir. Bu çalışmada, LupusPRO'nun Türkçe versiyonunun Türkçe konuşan hastalar üzerinde geçerli olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Hazırlık aşamasında, İngilizce LupusPRO'nun Türkçe'ye çevrilmiş hali 5 Türkçe konuşan kişide test edildi ve gerekli uyarlamalar yapıldı. Türkçe versiyonun hazır hali ve SF-36'nın Türkçe versiyonu hastalar tarafından dolduruldu. Hastalık aktivitesi PGA, SLEDAI, alevlenme varlığı ile değerlendirildi. Hastalık sebepli hasar, SLICC skoru ile değerlendirildi. Hastalardan 2-3 gün içinde doldurmaları istendiği ikinci LupusPRO formları temin edildi. İnternal tutarlılık güvenilirlik, test/retest güvenilirlik, kriterlerin geçerliliği ve test bileşenlerinin geçerliliği analizleri yapıldı.

**Sonuçlar:** 102 Türkçe konuşan lupus hastası (%94 kadın) çalışmaya dahil edildi. Test/retest güvenilirlik analizi sonucunda alfa değerleri 0.87-0.97 arasında bulundu. İnternal tutarlılık güvenilirlik analizi sonucunda alfa değerleri 0.63-0.94 arasında bulundu. Geçerlilik analizi için yapılan korelasyon testlerinde, LupusPRO'nun alt birimleri ile SF-36'nın ilgili alt birimleri, SF-6D skoru, PGA, SLEDAI, SLICC, alevlenme gibi parametreler arasında korelasyon olduğu görülmüştür.

**Tartışma:** LupusPRO'nun Türkçe versiyonu iyi derecede psikometrik özelliklere sahiptir ve lupus hastaları ile ilgili yapılacak çalışmalarda kullanılmaya hazırdır.

## 9. SUMMARY

**Purpose:** LupusPRO is a disease targeted Patient Reported Outcome measure that was developed and validated from and among US patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). We herein report the results of the cross-cultural adaptation and validation study of the Turkish translated version of the LupusPRO.

**Method:** Forward and back translations of the 43 item English LupusPRO were undertaken and pretested in five individuals. The finalized Turkish version was applied to the Turkish lupus patients. The SF-36 (Turkish) and Turkish LupusPRO were administered. Disease activity was ascertained using the physician Global Assessment (PGA), SELENA-SLEDAI and flare (defined by LFA-Lupus Foundation of America). Disease damage was assessed with SLICC-ACR SDI. Also, second Turkish LupusPRO tests were given to the patients to be completed within 2-3 days and sent back to us. Internal consistency reliability, test-retest reliability, criterion validity (against disease activity or health status) and convergent validity were tested. All reported p values are two-tailed.

**Results:** 102 Turkish speaking SLE patients (94% women) participated. Test-Retest reliability of LupusPRO domains ranged from 0.87-0.97, while internal consistency reliability of the domains ranged from 0.63-0.94. Convergent validity with corresponding domains of SF36 was present. HRQOL domains performed well against disease activity measures (PGA, total SLEDAI, and LFA flare) establishing its criterion validity.

**Conclusion:** The Turkish LupusPRO has fair psychometric properties and is now available to be included in clinical trials and in longitudinal studies for testing of responsiveness to change in Turkish lupus patients.

## 10. EKLER

### EK-1A

#### LupusPRO™ (v 1.7)

Bu anket, lupusun veya tedavisinin sağlığını üzerindeki etkisi, yaşam kaliteniz ve lupus rahatsızlığınıza bağlı olarak aldığınız tıbbi bakım hakkındaki görüşlerinizi talep etmektedir. Sizi en iyi şekilde açıklayan kutuya çarpı (x) işareti koymak suretiyle bütün sorulara cevap verin. Bir soruyu nasıl cevaplayacağınızdan emin değilseniz, lütfen mümkün olan en iyi şekilde cevaplamaya çalışın. Burada herhangi bir doğru ya da yanlış yanıt yoktur. Her bir soru için lütfen sadece tek bir yanıt seçin. "Uygun Değil" seçeneği, ancak belirli bir soruya ilişkin sütunda kutu bulunması halinde seçilebilir.

A. Lupus rahatsızlığınıza bağlı olarak aşağıdaki belirtileri son 4 hafta içinde ne sıklıkla yaşadınız?

		Yaşamadım	Nadiren	Bazen	Çoğu Zaman	Sürekli	Uygun Değil
1.	Saç dökülmesi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
2.	Yeni başlayan veya daha önce olup alevlenen lupus ile ilişkili cilt döküntüleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
3.	Lupus alevlenmesi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4.	Hafızada zayıflama.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5.	Konsantrasyon eksikliği.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6.	Lupus tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili rahatsız edici yan etkiler.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Lupus tedavisi için kullanılan ilaç sayısının çokluğu açısından endişelenmek.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Lupus tedavisinde kullanılan ilaçların çocuk sahibi olmak açısından sorun yaratabileceğinden endişelenmek.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Planlanmayan hamileliklerin önlenip önlenemeyeceği açısından endişelenmek.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B. Son 4 hafta içinde lupus rahatsızlığınıza bağlı olarak fiziki sağlığınız nedeniyle aşağıdaki günlük aktiviteleri gerçekleştirirken kendinizi ne sıklıkla kısıtlanmış hissettiniz?

		Yaşamadım	Nadiren	Bazen	Çoğu Zaman	Sürekli	Uygun Değil
10.	Kişisel ihtiyaçlarınızı karşılamak (giyinmek, saç taramak, tuvalet ihtiyacını gidermek, yemek, banyo yapmak)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11.	Sandalye veya yatağa oturma/yatma veya kalkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12.	Ailevi sorumluluklarınızı gerçekleştirmek.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Doğrudan size bağlı olan kişilerle ilgilenmek (aile, ev hayvanları).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Fiziki becerilerinizin kısıtlanmasına bağlı olarak aile ya da arkadaşlarınıza yük olmak.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## EK1-B

C. Son 4 hafta içinde lupus rahatsızlığınıza bağlı olarak aşağıdaki duyguları ne sıklıkla yaşadınız?

		Yaşamadım	Nadiren	Bazen	Çoğu Zaman	Sürekli	Uygun Değil
15.	Bitkin uyandım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16.	Vücudumda ağrı ve acı hissettim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17.	Vücut ağrılarımın bağlı olarak günlük aktivitelerimi yapamaz hale geldim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
18.	Vücut ağrılarımın ve yorgunluğa bağlı olarak uzun bir süre boyunca normal aktivitelerimi yapamaz hale geldim (Örn. Evin içinde veya işte).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
19.	Vücut ağrılarımın ve yorgunluğa bağlı olarak normalde yapabildiğim aktiviteleri ve işleri yaparken kısıtlandım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

D. Son 4 hafta içinde lupus rahatsızlığınıza bağlı olarak kendinizi ne sıklıkla aşağıdaki gibi hissettiniz?

		Yaşamadım	Nadiren	Bazen	Çoğu Zaman	Sürekli	Uygun Değil
20.	Lupus rahatsızlığının geleceğim üzerindeki etkilerinden endişelendim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
21.	Gelir kaybı yaşamaktan korktum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.	Tedirgin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
23.	Üzgün	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
24.	Lupusun (ya da tedavisinin) ilave sağlık sorunlarına yol açmasından endişelendim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
25.	Lupus ile ilgili sağlık sorunlarının daha uzun bir süre boyunca devam etmesinden endişelendim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

E. Son 4 hafta içinde lupus rahatsızlığınıza bağlı olarak aşağıdakileri ne sıklıkla hissettiniz?

		Yaşamadım	Nadiren	Bazen	Çoğu Zaman	Sürekli	Uygun Değil
26.	Görünüşümden hoşlanmadım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
27.	Kendimi küçük gördüm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
28.	Nasıl görüldüğümü kontrol edebilme vasfım yoktu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
29.	Görünümümün farkındaydım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
30.	Diğerlerinin beni algılama şeklinden dolayı utandım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

## EK-1C

F. Son 4 hafta içinde lupusun aşağıdakileri ne sıklıkla etkilediğini düşünüyorsunuz?

		Yaşamadım	Nadiren	Bazen	Çoğu Zaman	Sürekli	Uygun Değil
31.	Aktivite planlama ve etkinlik organize etme becerileriniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
32.	Yaşamınız hakkındaki genel memnuniyet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
33.	Yaşama sevinciniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
34.	Kariyer hedeflerini gerçekleştirme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

G. Son 4 hafta içinde lupus rahatsızlığınız hakkında aşağıdakileri ne sıklıkla söylediniz?

		Yaşamadım	Nadiren	Bazen	Çoğu Zaman	Sürekli	Uygun Değil
35.	Arkadaşımdan destek aldım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36.	Ailemden destek aldım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37.	Durumu iyileştirmeye odaklandım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
38.	Hastalığımla yaşamayı öğrendim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
39.	Dini ya da manevi inançlarım sayesinde huzur/güç buldum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

H. Son 3 ay boyunca lupus rahatsızlığınız için aldığınız tedavi hakkında aşağıdakileri ne sıklıkla hissettiniz?

		Yaşamadım	Nadiren	Bazen	Çoğu Zaman	Sürekli	Uygun Değil
40.	Rahatsızlığım ile ilgili sorularım olduğunda doktoruma kolaylıkla ulaşabildim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41.	Doktorum, rahatsızlığımın hayatım üzerindeki etkisini anladı.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
42.	Doktorum, rahatsızlığımı anlamam için gerekli bütün bilgileri verdi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
43.	Doktorlarım lupus ilaçlarımın yan etkileri hakkında tartıştı/yan etkilerini takip etti.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bu anketi doldurduğunuz için teşekkür ederiz. Lütfen bütün sorulara yanıt verip vermediğinizi kontrol edin.

## EK-2A

### SF 36 YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRME SKALASI

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz ?

- Mükemmel (5)
- Çok iyi (4)
- İyi (3)
- Orta (2)
- Kötü (1)

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştığımızda, şimdi sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz ?

- Bir yıl öncesine göre çok daha iyi. (5)
- Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi. (4)
- Bir yıl öncesine göre hemen hemen aynı. (3)
- Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü. (2)
- Bir yıl öncesine göre çok daha kötü. (1)

Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız aktivitelerle ilgilidir. Sağlık durumunuz bu aktiviteleri kısıtlıyormu ? Kısıtlıyorsa ne kadar ?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
3.Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	(1)	(2)	(3)
4.Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	(1)	(2)	(3)
5.Günlük alışverişte almanları kaldırmak ve taşımak	(1)	(2)	(3)
6.Merdivenle çok sayıda kat çıkmak	(1)	(2)	(3)
7.Merdivenle bir kat çıkmak	(1)	(2)	(3)
8.Eğilmek ve diz çökmek	(1)	(2)	(3)
9.Bir-iki kilometre yürümek	(1)	(2)	(3)
10.Birkaç sokak öteye yürümek	(1)	(2)	(3)
11.Bir sokak öteye yürümek	(1)	(2)	(3)
12.Kendi kendine banyo yapmak ve giyinmek	(1)	(2)	(3)

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığımızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı ?

	Evet	Hayır
13.İş veya diğer aktiviteler için harcadığımız zamanı azalttınız mı ?	(0)	(1)
14.Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız ?	(0)	(1)
15.İş veya diğer aktivitelerinizde kısıtlanma oldu mu ?	(0)	(1)
16.İş veya diğer aktiviteleri yaparken güçlük çektiniz mi ? ( daha fazla çaba gerektirdimi )	(0)	(1)

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarımızın ( çökkünlük veya kaygı ) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı ?

	Evet	Hayır
17.İş veya diğer aktiviteler için harcadığımız zamanı azalttınız mı ?	(0)	(1)
18.Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız ?	(0)	(1)
19.İşinizi veya diğer aktivitelerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz ?	(0)	(1)

## EK-2B

**20. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız; aileniz, arkadaşlarınız veya komşularınızla olan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi ?**

- a) Hiç etkilemedi (5)
- b) Biraz etkiledi (4)
- c) Orta derecede etkiledi (3)
- d) Oldukça etkiledi (2)
- e) Aşırı etkiledi (1)

**21. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu ?**

- a) Hiç (6)
- b) Çok hafif (5)
- c) hafif (4)
- d) Orta (3)
- e) Şiddetli (2)
- f) Çok şiddetli (1)

**22. Son 4 hafta boyunca ağrınız normal işinizi (hem ev hemde ev dışı işlerinizi düşününüz) ne kadar etkiledi ?**

- a) Hiç etkilemedi(5)
- b) Biraz etkiledi (4)
- c) Orta derecede etkiledi (3)
- d) Oldukça etkiledi (2)
- e) Aşırı etkiledi (1)

**Aşağıdaki sorunlar sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi tarifleyen yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önünde bulundurarak seçiniz.**

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
23.Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi ?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
24.Çok sinirli bir insan oldunuz mu ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
25.Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
26.Kendiniz sakin ve uyumlu hissettiniz mi ?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
27.Kendinizi enerjik hissettiniz mi ?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
28.Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
29.Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
30.Kendinizi mutlu hissettiniz mi ?	(6)	(5)	(4)	(3)	(2)	(1)
31.Kendinizi yorgun hissettiniz mi ?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)



**EK-3A**

**SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE ACTIVITY INDEX  
SELENA MODIFICATION**

Physicians Global Assessment \_\_\_\_\_

0      1      2      3  
None   Mild   Med   Severe

**SLEDAI SCORE**

Check box: If descriptor is present at the time of visit or in the proceeding 10 days

Wt	Present	Descriptor	Definition
8	<input type="checkbox"/>	Seizure	Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug cause
8	<input type="checkbox"/>	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Excluded uremia and drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Organic Brain Syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory or other intelligent function, with rapid onset fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least two of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Visual Disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytoid bodies, retinal hemorrhages, serious exudate or hemorrhages in the choroids, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	<input type="checkbox"/>	Cranial Nerve Disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	<input type="checkbox"/>	Lupus Headache	Severe persistent headache: may be migrainous, but must be non-responsive to narcotic analgesia.
8	<input type="checkbox"/>	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis
8	<input type="checkbox"/>	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual, infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis
4	<input type="checkbox"/>	Arthritis	More than 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling, or effusion).
4	<input type="checkbox"/>	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/adolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	<input type="checkbox"/>	Urinary Casts	Heme-granular or red blood cell casts
4	<input type="checkbox"/>	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	<input type="checkbox"/>	Proteinuria	>0.5 gm/24 hours. New onset or recent increase of more than 0.5 gm/24 hours.
4	<input type="checkbox"/>	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	<input type="checkbox"/>	New Rash	New onset or recurrence of inflammatory type rash.
2	<input type="checkbox"/>	Alopecia	New onset or recurrence of abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	<input type="checkbox"/>	Mucosal Ulcers	New onset or recurrence of oral or nasal ulcerations

### EK-3B

2	<input type="checkbox"/>	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	<input type="checkbox"/>	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram confirmation.
2	<input type="checkbox"/>	Low Complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.
2	<input type="checkbox"/>	Increased DNA binding	>25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory.
1	<input type="checkbox"/>	Fever	>38°C. Exclude infectious cause
1	<input type="checkbox"/>	Thrombocytopenia	<100,000 platelets/mm <sup>3</sup>
1	<input type="checkbox"/>	Leukopenia	<3,000 White blood cell/mm <sup>3</sup> . Exclude drug causes.

\_\_\_\_\_ TOTAL SCORE (Sum of weights next to descriptors marked present)

Mild or Moderate Flare <input type="checkbox"/>	Severe Flare <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Change in SLEDAI > 3 points	<input type="checkbox"/> Change in SLEDAI > 12
<input type="checkbox"/> New/worse discoid, photosensitive, profundus, cutaneous vasculitis, bullous lupus Nasopharyngeal ulcers Pleuritis Pericarditis Arthritis Fever (SLE)	<input type="checkbox"/> New/worse CNS-SLE Vasculitis Nephritis Myositis Pk < 60.000 Home anemia: Hb <7% or decrease in Hb > 3% <b>Requiring:</b> double prednisone Prednisone>0.5 mg/kg/day hospitalization
<input type="checkbox"/> Increase in Prednisone, but not to >0.5 mg/kg/day	<input type="checkbox"/> Prednisone >0.5 mg/kg/day
<input type="checkbox"/> Added NSAID or Plaquenil	<input type="checkbox"/> New Cytoxan, Azathioprine, Methotrexate, Hospitalization (SLE)
<input type="checkbox"/> ≥1.0 Increase in PGA, but not to more than 2.5	<input type="checkbox"/> Increase in PGA to > 2.5

## EK-4

### System Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus\*

Item	Score
<b>Ocular</b> (either eye, by clinical assessment)	
Any cataract ever	1
Retinal change or optic atrophy	1
<b>Neuropsychiatric</b>	
Cognitive impairment (e.g. memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance levels) or major psychosis	1
Seizures requiring therapy for 6 months	1
Cerebrovascular accident ever (score 2 > 1)	1 (2)
Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)	1
Transverse myelitis	1
<b>Renal</b>	
Estimated or measured glomerular filtration rate < 50%	1
Proteinuria $\geq 3.5$ gm/24hours	1
Or	
End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)	3
<b>Pulmonary</b>	
Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2)	1
Pulmonary fibrosis (physical and radiograph)	1
Shrinking lung (radiograph)	1
Pleural fibrosis (radiograph)	1
Pulmonary infarction (radiograph)	1
<b>Cardiovascular</b>	
Angina or coronary artery bypass	1
Myocardial infarction ever (score 2 if > 1)	1(2)
Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)	1
Valvular disease (diastolic murmur, or systolic murmur > 3/6)	1
Pericarditis for 6 months, or pericardiectomy	1
<b>Peripheral vascular</b>	
Claudication for 6 months	1
Minor tissue loss (pulp space)	1
Significant tissue loss ever (e.g. loss of digit or limb)(score 2 if > 1 site)	1(2)
Venous thrombosis with swelling, ulceration, or venous stasis	1
<b>Gastrointestinal</b>	
Infarction or resection of bowel below duodenum spleen, liver, or gall bladder ever, for cause any (score 2 if > 1 site)	1(2)
Mesenteric insufficiency	1
Chronic peritonitis	1
Stricture or upper gastrointestinal tract surgery ever	1
<b>Musculoskeletal</b>	
Muscle atrophy or weakness	1
Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis)	1
Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)	1
Avascular necrosis (score 2 if > 1)	1(2)
Osteomyelitis	1
<b>Skin</b>	
Scarring chronic alopecia	1
Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space	1
Skin ulceration (excluding thrombosis) for > 6 months	1
Premature gonadal failure	1
Diabetes (regardless of treatment)	1
Malignancy (exclude dysplasia) (score 2 if > 1 site)	1(2)

## 11. ÖZGEÇMİŞ

**Adı: Arif**

**Soyadı: Kaya**

**Doğum Yeri ve Tarihi: Erzurum - 03.05.1979**

**Eğitimi:**

DERECE	ÜNİVERSİTE - FAKÜLTE	BİTİRME YILI
Lisans	Uludağ ÜTF	2002
Doktora/Tıpta Uzmanlık	Fatih ÜTF, İç Hastalıkları	2007

**Yabancı Dili: İngilizce**

**Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: RAED (Romatoloji Araştırma Eğitim Derneği)**

**Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları):**

**Yayınlar:**

1. Cobankara V, Guclu A, Kuru O, Senel S, Kuru DS, Evrengul H, et al. Evaluation of Biventricular Myocardial Performance Index in Patients with Behcet's Disease. J Int Med Res. 2012;40(1):328-32.
2. Tufan A, Engin Tezcan M, Kaya A, Mercan R, Oner Y, Ozturk MA. Aortitis in a patient with psoriatic arthritis. Mod Rheumatol. 2011.
3. Tezcan ME, Ozturk MA, Oner AY, Demirag MD, Akalin T, Kaya A. Abdominal pain may dominate the scene of idiopathic aortitis. Rheumatol Int. 2011;31(7):941-3.
4. Cobankara V, Unal UO, Kaya A, Bozkurt AI, Ozturk MA. The prevalence of fibromyalgia among textile workers in the city of Denizli in Turkey. Int J Rheum Dis. 2011;14(4):390-4.
5. Kosar A, Cipil HS, Kaya A, Uz B, Haznedaroglu IC, Goker H, et al. The efficacy of Ankaferd Blood Stopper in antithrombotic drug-induced primary and secondary hemostatic abnormalities of a rat-bleeding model. Blood Coagul Fibrinolysis. 2009;20(3):185-90.
6. Karakurt F, Kargili A, Uz B, Kaya A, Kosar A, Ozkara A, et al. Venlafaxine-induced gynecomastia in a young patient: a case report. Clin Neuropharmacol. 2009;32(1):51-2.

7. Karakurt F, Carlioglu A, Koktener A, Ozbek M, Kaya A, Uyar ME, et al. Relationship between cerebral arterial pulsatility and carotid intima media thickness in diabetic and non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(1):63-8.
8. Erarslan E, Turkay C, Isik A, Uz B, Kaya A, Bavbek N. Prevalence of proximal neoplasms among asymptomatic patients according to distal colorectal findings. *Dig Dis Sci.* 2009;54(6):1312-6.
9. Cipil HS, Kosar A, Kaya A, Uz B, Haznedaroglu IC, Goker H, et al. In vivo hemostatic effect of the medicinal plant extract Ankaferd Blood Stopper in rats pretreated with warfarin. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(3):270-6.
10. Uz E, Cipil H, Turgut FH, Kaya A, Kargili A, Bavbek N, et al. Niemann-Pick disease type B presenting with hepatosplenomegaly and thrombocytopenia. *South Med J.* 2008;101(11):1188.
11. Uz E, Bayrak O, Kaya A, Bayrak R, Uz B, Turgut FH, et al. Nigella sativa oil for prevention of chronic cyclosporine nephrotoxicity: an experimental model. *Am J Nephrol.* 2008;28(3):517-22.
12. Bayrak O, Uz E, Bayrak R, Turgut F, Atmaca AF, Sahin S, et al. Curcumin protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidneys. *World J Urol.* 2008;26(3):285-91.
13. Uz E, Bavbek N, Turgut FH, Kanbay M, Kaya A, Akcay A. Cefuroxime-induced lupus. *J Natl Med Assoc.* 2007;99(9):1066-7.
14. Turgut F, Kanbay M, Kaya A, Uz B, Akcay A. Bilateral renal artery embolization in a case with severe proteinuria secondary to amyloidosis in a hemodialysis patient. *Amyloid.* 2007;14(2):157-8.
15. Selcoki Y, Uz E, Bayrak R, Sahin S, Kaya A, Uz B, et al. The protective effect of erdosteine against cyclosporine A-induced cardiotoxicity in rats. *Toxicology.* 2007;239(1-2):53-9.
16. Kanbay M, Bavbek N, Delibasi T, Koca C, Kaya A, Altay M, et al. Effect of peritoneal dialysis solution type on serum lipid levels in end-stage renal disease. *Ren Fail.* 2007;29(3):309-13.
17. Kanbay M, Akcay A, Delibasi T, Uz B, Kaya A, Koca C, et al. Comparison of effects of darbepoetin alfa and epoetin alfa on serum endothelin level and blood pressure. *Adv Ther.* 2007;24(2):346-52.
18. Kaya A, Kanbay M, Bayrak O, Kurtaran H, Ark N, Catal F, et al. Concomitant nephrotic syndrome with antinuclear antibody seropositivity and Hashimoto thyroiditis in a patient with mycosis fungoides. *South Med J.* 2006;99(6):631.

19. Kaya A, Kanbay M, Bayrak O, Eken G, Memis L, Akcay A, et al. Primary renal lymphoma associated with hepatitis C virus infection. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(9):1976-8.
20. Kanbay M, Kaya A, Bozalan R, Aydogan T, Uz B, Isik A, et al. Gabapentin induced edema in a geriatric patient. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(3):186.
21. Kanbay M, Delibasi T, Kaya A, Aydogan T, Koca C, Akcay A, et al. Effect of dialysis type on serum lipids, apolipoproteins, and lipoproteins. *Ren Fail*. 2006;28(7):567-71.
22. Kanbay M, Aydogan T, Bozalan R, Isik A, Uz B, Kaya A, et al. A Rare but serious side effect of Levofloxacin: hypoglycemia in a geriatric patient. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1716-7.
23. Bavbek N, Kargili A, Akcay A, Kaya A. Recurrent hyponatremia associated with citalopram and mirtazapine. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(4):e61-2.
24. Aydogan T, Kanbay M, Uz B, Kaya A, Isik A, Bozalan R, et al. Fatal hyperphosphatemia secondary to a phosphosoda bowel preparation in a geriatric patient with normal renal function. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(2):177.
25. Aydogan T, Kanbay M, Uraldi C, Kaya A, Uz B, Isik A, et al. Kikuchi Fujimoto disease secondary to *Entamoeba histolytica*: case report. *J Infect*. 2006;53(4):e171-3.
26. Kargili A, Bavbek N, Kaya A, Kosar A, Karaaslan Y. Eosinophilia in rheumatologic diseases: a prospective study of 1000 cases. *Rheumatol Int*. 2004;24(6):321-4.