

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSTA MANNOZ
BAĞLAYICI LEKTİN DÜZEYLERİ VE MANNOZ BAĞLAYICI
LEKTİN GEN POLİMORFİZMLERİNİN HASTALIĞIN KLİNİK
BULGULARI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Berna BOZKURT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Eren ERKEN

ADANA-2007

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren, bana güvenen ve desteğini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Eren Erken'e, eğitimime olan katkılarından dolayı başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hikmet Akkız olmak üzere tüm öğretim üyelerine, desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme

Teşekkür ederim.

Dr. Berna Bozkurt

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
ABSTRACT- KEYWORDS	VIII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	2
2.1.4. Etyopatogenez	3
2.1.5. Klinik Bulgular	6
2.1.6. SLE ve Enfeksiyon	17
2.1.7. Sınıflama Kriterleri	18
2.1.8. Aktivasyon İndeksleri	19
2.1.9. Serolojik Testler	20
2.1.10. Tedavi	22
2.1.11. Diğer ve Deneysel Tedavi Yöntemleri	27
2.1.12. Prognoz	28
2.2.Kompleman Sistemi ve SLE	28
2.2.1. Klasik Kompleman Yolu	29
2.2.2. Alternatif Kompleman Yolu	29
2.2.3. Lektin Kompleman Yolu	29
2.2.4. MBL ve Enfeksiyon	31
2.2.5. MBL ve Romatoid Artrit (RA)	32
2.2.6. MBL ve Vasküler Hastalıklar	33

2.2.6. MBL ve SLE	33
3.1.GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1.1. Serum MBL Düzeylerinin Ölçümü	36
3.1.2. Çalışma Solüsyonlarının Hazırlanması	36
3.1.3. Serum Örneklerinin Dilüsyonu	36
3.1.4. Deneyin Yapılışı	36
3.2. MBL Kodon54 Ve Kodon 57 Mutasyonlarının Belirlenmesi	37
3.2.1. MBL Geni Kodon 54 ve 57 Mutasyonlarının PCR-RFLP Tekniği ile Saptanması	38
3.2.2. Amplifikasyon Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz Enzimleri ile Kesilmesi	39
3.3. İstatiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
7. KAYNAKLAR	72
8. ÖZGEÇMİŞ	81

TABLO LİSTESİ

Tablo No:	Sayfa No:
Tablo 1. SLE Sınıflama Kriterleri	19
Tablo 2. SLEDAI	20
Tablo 3. Optimum Amplifikasyonun Gerçekleştirildiği PCR Reaksiyonu Karışımı	39
Tablo 4. MBL Kodon 54 ve 57 Mutasyonları İçin PCR Sıcaklıkları	39
Tablo 5. MBL Geni Kodon 54 ve 57 Mutasyonlarının Kesim Reaksiyonu	40
Tablo 6. Hastaların ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri	41
Tablo 7. Hastaların Klinik Özellikleri ve ANA, AntidsDNA Pozitiflik Oranları	42
Tablo 8. Hastaların SLEDAI, ESR, CRP, C3, C4 Düzeyleri	42
Tablo 9. Hastaların SLE–DAI Ölçeğine Göre Aktivasyon Düzeyleri	43
Tablo 10. SLE Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunda MBL geni 54. Kodondaki Mutasyon Oranları.	44
Tablo 11. Cinsiyete ve SLE Hastalarının Klinik Bulgularına Göre Kodon 54 Mutasyonu Dağılımı.	46
Tablo 12. MBL Düzeyleri	47
Tablo 13. MBL Düzeyleri ve Hastalık Aktivasyonu (SLEDAI)	47
Tablo 14. SLE’li Hastalarının Klinik Özellikleri İle Serum MBL Düzeyleri	50
Tablo 15. Hastaların Kullandıkları İlaçlar ve Enfeksiyon Durumu	51
Tablo 16. Enfeksiyon Olan ve Olmayan SLE’lu Hastalarda MBL Düzeyi ve Kodon 54 Mutasyonu	52
Tablo 17. Enfeksiyon Öyküsü Olan ve Olmayan SLE’lu Hastalarda MBL Düzeyi ve Kodon 54 Mutasyonu	52
Tablo 18. Serum MBL Düzeyleri ile ESR, CRP, SLEDAI, Proteinuri Arasındaki Korelasyon	53
Tablo 19. Metaanalize Alınan Çalışmaların Karakteristik Özellikleri	58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

- | | |
|---|----|
| Şekil 1. SLE'lu Hastalar İle Sağlıklı Kontrol Grubunun Serum MBL Düzeylerinin Box Plot Grafiği İle Gösterilmesi | 48 |
| Şekil 2. Kodon 54 Mutasyonu ve MBL Düzeyi Arasındaki İlişkinin Box Plot Grafiği İle Gösterilmesi | 48 |

KISALTMALAR LİSTESİ

SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
MBL	: Mannoza bağlayıcı lektin
ALA	: Anti lenfosit antikor
NK	: Natural killer
IL	: İnterlökin
ACR	: American Collage of Rheumatology
NP-SLE	: Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus
WHO	: World Health Organization
BILAG	: British Isles Lupus Assesment Group
SLE DAI	: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLAM	: Systemic Lupus Activity Measure
LAI	: Lupus Activity Index
C	: Kompleman
ANCA	: Anti Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies
DHEA	: Dehidroepiandesteron
MMF	: Mycophenolate Mofetil
MTX	: Methotrexate
ESR	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
CRP	: C reaktif protein
MASP	: Mannan Associated Serin Protease
MAP	: Mannan Associated Protease
RA	: Romatoid Artrit
SPSS v14.0	: Statistical Package for Social Science

ÖZET

Sistemik Lupus Eritematozusta Mannoza Bağlayıcı Lektin Düzeyleri Ve Mannoza Bağlayıcı Lektin Gen Polimorfizmlerinin Hastalığın Klinik Bulguları İle İlişkisinin Araştırılması

Sistemik lupus eritematozus, çeşitli klinik bulgularla karşımıza çıkabilen; kronik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatogenezinde, kompleman sistemi defektlerinin önemli rol oynadığı; C1q'nun homozigot eksikliğinde Sistemik Lupus Eritematozus geliştiği çeşitli çalışmalarda saptanmıştır. Dolayısıyla, C1q'nun homologue olan mannoza bağlayıcı lektin eksikliğinde Sistemik Lupus Eritematozus gelişebileceği düşünülmüş. Mannoza bağlayıcı lektin geninde; serum mannoza bağlayıcı lektin düzeyinde düşüşe neden olan 3 adet tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır.

Bu çalışmada, geni 54. ve 57. kodonlardaki mutasyonlara, serum mannoza bağlayıcı lektin düzeylerine Sistemik Lupus Eritematozus'lu hastalarda ve kontrol grubunda baktık. Hastalarda, mannoza bağlayıcı lektin geni varyant alleleri ve mannoza bağlayıcı lektin düzeyleri ile çeşitli klinik bulgular arasında ilişki olup olmadığını araştırdık.

Çalışmaya, 63 Sistemik Lupus Eritematozus hastası 162 sağlıklı bireyi kontrol grubu olarak aldık. Mannoza bağlayıcı lektin geni 57. kodondaki mutasyonu kontrol grubunda sadece bir kişide saptadık. 54. kodondaki mutasyonu Sistemik Lupus Eritematozus'lu hastalarda, kontrol grubuna göre artmış olarak bulduk, fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p=0,05$).

Mannoza bağlayıcı lektin geni 54. kodonda mutasyonu olanlar ile olmayanların serum mannoza bağlayıcı lektin düzeyini karşılaştırdık. Mutasyonu olanlarda mannoza bağlayıcı lektin düzeyini anlamlı oranda düşük saptadık ($p:0,0001$). Ayrıca Sistemik Lupus Eritematozus'lu hastalarda mannoza bağlayıcı lektin düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşüktü ($p=0,0001$). Hastaların klinik bulguları, enfeksiyon varlığı, hastalık aktivasyonu ile 54. kodondaki mutasyon varlığı ve serum mannoza bağlayıcı lektin düzeyiyle ilişkisinin olup olmadığını araştırdık. Fakat anlamlı bir ilişki saptamadık..

Sonuç olarak; mannoza bağlayıcı lektin geni 54. kodondaki mutasyon varlığı ve düşük mannoza bağlayıcı lektin düzeyleri ile hastalığın klinik özellikleri arasında ilişkinin olmadığı fakat bu faktörlerin SLE gelişiminde önemli faktörler olabileceği kanısındayız. Fakat bunu daha net ortaya koyabilmek için daha geniş hasta gruplarını içeren, çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: kodon 54, kodon57, mannoza bağlayıcı lektin, mutasyon, Sistemik Lupus Eritematozus.

ABSTRACT

Investigation Of The Association Between Concentration And Gene Polymorphisms Of Mannose Binding Lectin With Clinical Findings Of Systemic Lupus Erythematosus

Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune, chronic, inflammatory disease which can be encountered with diverse clinical findings. It was shown with various clinical studies that defects of complement system had important roles in etiopathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus and homozygote deficiency of C1q could lead to Systemic Lupus Erythematosus so it was thought that in the deficiency of mannose binding lectin which was homologous of C1q was lead to Systemic Lupus Erythematosus. Three single nucleotide polymorphism of mannose binding lectin gene which caused to decrease in serum mannose binding lectin concentration were defined.

In this study, we measured serum mannose binding lectin concentration and searched codon 54 and 57 mutations of mannose binding lectin gene both in Systemic Lupus Erythematosus patients and control group. We investigated the correlation of various clinical findings with serum concentration of mannose binding lectin and variant alleles of mannose binding lectin gene

63 Systemic Lupus Erythematosus patients and 162 healthy controls were included into study. Mannose binding lectin gene mutations of codon 57 were found in one control and in none of Systemic Lupus Erythematosus patients. Codon 54 mutation was increased in Systemic Lupus Erythematosus patient relative to control subjects but there was no statistically significant difference between two groups ($p=0,05$).

Mannose binding lectin serum concentration were studied and compared in subjects with and without codon 54 mutations of mannose binding lectin gene. There was statistically significant decrease in serum mannose binding lectin concentration in subject with codon 54 gene mutation ($p=0,0001$). Relatively higher decrease in mannose binding lectin concentration in Systemic Lupus Erythematosus patients compared to control group was statistically significant ($p=0,0001$). Correlation of Codon 54 gene mutation and concentration of mannose binding lectin with clinical findings, infection and disease activation was not statistically significant.

In conclusion, although presence of codon 54 gene mutations and decrease in mannose binding lectin concentration aren't correlated with clinical characteristics of patients, these factors may be important in the development of Systemic Lupus Erythematosus. Further large group studies are needed to reveal the exact relationship.

Key Words: Codon 54, codon 57, mannose binding lectin, mutation, Systemic Lupus Erythematosus

1. GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), çeşitli organlarda fonksiyon bozukluğuna sebep olan ve etyolojisinde bir çok faktörün rol oynadığı sistemik, otoimmün bir hastalıktır. SLE'a yatkınlıkta, genetik ve çevresel faktörlerin rolü bilinmektedir. Özellikle kompleman sistemindeki eksikliklerin, SLE patogenezi ile ilişkisi bulunmaktadır. Kompleman sistemi, immunkompleksler ve apoptotik debrislerin temizlenmesini sağlar. Bunların atılmasındaki bozukluklar sonucu birikimi, SLE'de otoimmünite ve inflamasyondan sorumludur. Bazı çalışmalarda, klasik kompleman yolu elemanlarından olan C1q'nun homozigot eksikliğinde nerdeyse % 100'lere varan oranlarda SLE gelişimi gözlenmiştir. Mannoza bağlayıcı lektin (MBL), C1q homologudur. Son zamanlarda mannoza bağlayıcı lektin (MBL) aktivasyon yolunun, SLE patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. MBL geni kodonlarında, 3 adet tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır. Normal populasyonda da, MBL geni yapısal domaininde tek nükleotid polimorfizmlerine bağlı düşük serum MBL düzeyleri ile karşılaşılmalıdır. Serum MBL düzeyleri birçok faktörden etkilenmektedir. MBL karaciğerden üretilen bir akut faz reaktanıdır. Serum MBL düzeyleri birçok faktörden etkilenmekle birlikte özellikle tek nükleotid polimorfizmlerine sahip bireylerde düşük MBL düzeyleri saptanmaktadır.

Biz özellikle MBL geni yapısal domaininde yer alan, 54 ve 57. kodonlardaki mutasyonlara ve serum MBL düzeylerini normal sağlıklı populasyonda ve SLE'li hastalarda araştırmayı amaçladık. MBL innate immünitede önemli rol oynamaktadır. Dolayısıyla buda MBL eksikliğinin enfeksiyona yatkınlık yaratabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda, SLE'li hastalarda bu verilerin hastaların klinik bulgularıyla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

2.1.1. Tanım

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) insanlardaki otoimmün hastalıkların bir protipidir. Birçok organda, hasarlanma ve inflamasyona neden olan, otoantikor üretimi ve immün kompleks yapımı ile karakterize, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, yaygın, otoimmün bir hastalıktır. SLE patogenezi tam anlamıyla bilinmemekle birlikte; monozygot ikizlerde görülen yüksek konkordans, aynı aile bireylerinde görülme sıklığında artış, birinci dereceden akrabalarda artmış relatif risk hastalığın genetik temellerle ilişkili bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır¹.

2.1.2. Tarihçe

SLE tarihçesi; deri tutulumunun tariflendiği klasik dönem, hastalığın sistemik tutulumunun tanımlandığı neoklasik dönem, lupus eritematozus hücresinin bulunduğu modern dönem şeklinde ayrılabilir. Şu andaki dönem, altta yatan immunolojik intoleransı, çeşitli hücrel biyoloji ve moleküler tetkiklerle ortaya koymaya çalıştığımız, postmodern lupus dönemi olarak tanımlanabilir².

SLE'nin cilt tutulumu, ilk olarak 1851 tarihinde Cazenava tarafından tanımlanmış, 1872 tarihinde Kaposi tarafından bazı hastalarda, cilt tutulumuna ek olarak kalp ve böbrek tutulumu gibi sistemik tutulumdan bahsedilmiştir. Klemperer tarafından, lupusun bir kollajen doku hastalığı olduğu belirtilmiş, 1930 lu yılların başında, Alman literatüründe Klinge lupusun kollajen doku hastalığı olduğunu net olarak ortaya koymuştur. 1957 yılında, Holman ve Kunkel tarafından, immunfloresan teknik ile nükleer partiküllere karşı, direk otoantikorlar tanımlanmıştır. 1957 yılından itibaren, lupusta kendisine karşı otoantikor geliştirilen, 30'dan fazla nükleer antijen tanımlanmıştır².

2.1.3. Epidemiyoloji

SLE prevalansı, ülkelere göre değişmektedir. SLE'nin Amerika Birleşik Devletler'inde prevalansı 100.000'de 15–50 oranındadır. Etnik köken olarak, en çok

Afrikalı Amerikalılarda gözlenir. Hastaların % 90'ı doğurgan çağıdaki kadınlardır³. Farklı toplumlarda ve farklı etnik kökenlere sahip populasyonlarda yapılan insidans ve prevalans çalışmaları, farklı sonuçlara neden olmaktadır. Örneğin, San Francisco'da beyaz kadınlarda SLE prevalansı, 100.000'de 90,5 iken, zenci kadınlarda 100.000'de 280'dir. İsveçte, kadınlarda SLE insidansı her yıl 100.000'de 5,4 iken, erkeklerde bu oran 100.000'de 1 olarak bulunmuştur². İtalya'nın kuzey bölgelerinde, SLE prevalansı 100.000'de 57,9 ve insidansı 2000 yılında 100.000'de 2,01 ve 2001 yılında 100.000'de 1,15 ve 2002 yılında 100.000'de 2,6 oranında saptanmıştır. Kadın erkek oranı 9/1'dir^{3,4}.

2.1.4. Etiyopatogenezi

SLE'un etiyopatogenezi, tam olarak bilinmemekle birlikte, multifaktöryel olduğu kesindir. Genetik, hormonal, immunolojik ve çevresel faktörler etyolojide rol almaktadır. Genetik faktörler, SLE'de önemli rol oynar. Aile içinde görülme sıklığında artış dikkat çekicidir. Monozigot ikizlerde gösterilen konkordans, % 24 ila % 69 oranındayken, dizigotik ikizlerde bu oran, yapılan çeşitli çalışmalarda, % 2 ila % 9 oranında saptanmıştır⁵.

SLE, multigenetik bir hastalıktır. Multipl normal genlerin, allelleri, anormal immun yanıtı, küçük oranda katkıda bulunmaktadır. Yeterince varyasyon bir araya gelirse hastalık ortaya çıkar. Predispozan bazı genler; HLA bölgesinde (HLA Klas2 DR ve DQ genleri ve C2 ve C4'ü kodlayan HLA Klas3 genleri) lokalize olmuştur. Erken kompleman komponentlerinin (C1q, C2, C4) homozigot defektlerine ve mannoz bağlayıcı lektin geninde oluşan polimorfizmler sonucunda meydana gelen varyant allellere sahip kişilerde, SLE gelişme riski artmıştır³. Non HLA gen/genomik bölgeler SLE ile ilişkilidir. C1q homozigot yetersizliği % 90 oranında SLE gelişimine neden olur. MBL ekzon 1 ve promoter bölgedeki polimorfizmler, düşük MBL düzeyine sebep olur ve yapılan bazı çalışmalarda, birçok farklı populasyondan, farklı etnik kökenlere sahip insanlar karşılaştırıldığında; SLE oluşma riskinin arttığı gözlenmektedir. FcγIIA ve FcγIIIA reseptörlerini kodlayan genlerdeki polimorfizmlerde; SLE oluşumuna predispozisyon yaratır. İnterlökin (IL10) immunregulator bir sitokindir, B hücre aktivasyonunu, proliferasyonunu, diferansiyasyonunu ve immunglobulin salgısını uyarır, monosit ve dendritik hücre fonksiyonlarını inhibe eder. SLE'lu hastalarda serum IL10 düzeyi artmıştır. SLE'de artmış IL10 düzeyi, çeşitli promoter polimorfizmleri ile ilişkilidir⁶.

Hormonal nedenler de önemli faktörlerdendir. SLE'nin kadın cinsiyette daha fazla gözlenmesi bunu göstermektedir. Östrojen içeren oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavisi alan kadınlarda, SLE gelişme riski 2 kat artmıştır. Östrodiol T ve B lenfositlerdeki reseptörlere bağlanır, onların aktivasyonunu ve yaşam süresini uzatır. Bu da, immun yanıtın uzamasına neden olur. Üreme döneminde SLE görülme sıklığı açısından kadın/erkek oranın: 9/1 olması göz önünde bulundurulursa; hormonal faktörlerin rol oynadığı düşünülebilir. SLE'un, seks komozomlarına bağlı genetik geçişi olmaması nedeniyle, bu durum X kromozumuna bağlanmamaktadır³. Prolaktin düzeyi, SLE'li bazı hastalarda artmıştır ve hastalık aktivitesini arttırabilir⁶. Seks hormon metabolizması, bazı SLE'li hastalarda anormaldir. Testosteron, SLE'li erkek ve kadın hastalarda normalden daha hızlı metabolize olduğu; kadınlarda östrodiol ve östrojen metabolitleri, kanda daha uzun süre kaldığı bildirilmiştir⁷.

Birçok çevresel etken, SLE oluşumunu etkileyebileceği ileri sürülmüştür.. Ultraviyole ışına maruz kalmak, % 70 oranında SLE'un alevlenmesine neden olabilir. Çeşitli infeksiyonlarda, immun yanıtı (antikorlar ve aktive T lenfositlerle aracılığıyla) stimüle eder. EBV, HTLV-1 ve HIV virüsleri de, SLE oluşumuna neden olabileceği söylenmiştir^{3,5}.

Bazı besinsel faktörler, etiyolojide suçlanmaktadır. Aromatik aminoasitler (L-canavanine) içeren bazı sebzeler immunstimulatördür. SLE'li farelerin kalori ve yağ alımı kısıtlanıp; eicosapentaenoic acid (balık yağı) gibi, omega 3 doymamış yağların, fazla oranda verilmesi, hastalıktan korumuştur. SLE'li hastalarda, diyetin rolü net değildir, fakat bu aromatik aminoasitler içeren sebzelerin, fazla kalori ve satüre yağ alınımının kısıtlanması önerilebilir. Saç boyaları, ruj kullanımı, kalıcı saç dalgası yapan solusyonlarının, bazı çalışmalarda, SLE riskini arttırdığı saptanmış, fakat daha sonraki yeni çalışmalarla desteklenmemiştir⁶.

İlaçlar da lupus oluşumuna neden olabilir. Prokainamid, hidralazin, izoniazid, hidantoin, klorpromazin, metildopa, D-penisilamin, minosiklin, tümör nekrozis faktör alfaya karşı antikorlar, interferon alfa bunlar arasındadır. İlaç ilişkili bu hastalık, gerçek SLE'den biraz farklıdır. İlaç ilişkili lupus, primer olarak artrit, serozit, halsizlik, düşük düzeyde ateş ile karakterizedir; fakat nefrit ve santral sinir sistemi hastalığı nadirdir. İlacı kestikten birkaç hafta sonra, klinik bulgular düzelir ve ilaca tekrar maruz kalmadıkça, bir daha tekrar etmez. Bu hastalarda, antinükleer antikör pozitifliği

mevcuttur fakat yüksek titrede AntidsDNA pozitifliği ve belirgin kompleman düşüklüğü gözlenmez. Histonlara karşı antikorlar, ilaç ilişkili lupusta sıklıkla gözlenir, aynı zamanda bu antikorlar SLE’de de gözlenebilir^{6,7}.

Şüpheli genler ve tetikleyici çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu patojenik otoantikorlar ve immun kompleksler gelişir. Çevresel faktörlerin etkisi ile hücrelerde gelişen apoptozis, aktivasyon, hücre ölümü nedeniyle birçok self antijen salınır (nükleozom, U1 RNP, Ro/SSA gibi...). Normalde de self moleküle karşı, antikor sentezlenir. Fakat bunlar; çoğunlukla IgM tipinde, self antijenlere karşı düşük afiniteye sahiptir. Fakat patojenik otoantikorlar; IgG tipindedir, self antijenlere karşı yüksek afiniteye sahiptir, kısıtlı özgüllüğü vardır. Aynı şekilde immun komplekslerin bazıları daha patojeniktir. İmmun komplekslerin miktarı ve boyutları çok önemlidir. Büyük immun kompleksler, mononükleer fagositik sistem tarafından kolaylıkla temizlenir, küçük immun kompleksler idrarla atılır, fakat orta büyüklükteki immun kompleksler, bu mekanizmalardan kaçarak dokuya yapışır ve hasarlanmaya neden olur. Çok fazla miktarda immunkompleks mevcutsa, bunların temizlenmesi de zorlaşır. Bazı immun kompleksler çeşitli dokulara tropiktir. Bu katyonik yapılarından veya içerdikleri otoantikorların, direk doku komponentlerine karşı olmasından kaynaklanır. Ayrıca; genetik veya kazanılmış olan bazı sebeplerden dolayı immunkompleks temizlenmesinde ve katabolizmasında bozukluk vardır. Temizlenemeyen immun kompleksler uzun süre kalarak, dokuda hasarlanmaya neden olur ve yeni kendine yönelik antijenlerin oluşumuna sebep olur^{6,7}.

Apoptotik hücre ölümü, apoptozisle ölen hücrelerin uzaklaştırılması, normal doku homeostazisinin devamı ve inflamasyonun rezolusyonu için temel bir süreçtir⁸. Apoptozisteki yetersizlikler sistemik otoimmünite ile ilişkilidir. Çeşitli gen mutasyonları nedeniyle, apoptozisin indüksiyon ve regülasyonundaki defektler (Fas reseptör ve onun ligandı, bcl2 gen ailesi mutasyonları, IL2 ve reseptörü defektleri, TNF ailesinin üyesi Blys aşırı ekspresyonu gibi) lupus benzeri klinik tabloya neden olabilmektedir⁹.

B hücreler: immun yanıt gelişiminde ve otoimmünitede rol oynar. B hücreleri, antijen sunan hücreleri, T hücre fonksiyonlarını, sitokin üretimini ve daha önceden diğer hücre tiplerine kısıtlı olduğu düşünülen reseptör-ligand çiftlerinin (CD154=CD40 Ligand-CD40 gibi) ekspresyonunu düzenler. T ve B hücre hiperaktivitesi mevcuttur. Bu

yanıtları kontrol altına alacak birçok immün düzenleyici sistemde, yetersizlik mevcuttur. SLE'lu hastalarda periferik kanda, B hücrelerden sentezlenen immunglobulin düzeyinde elli katın üzerinde artış vardır. Çeşitli olgunlaşma aşamalarında olan, B hücresi sayısında artış mevcuttur. Üretilen immunglobulinler, çok sayıda kendi antijenlerine karşı otoreaktiftir ve bazıları patojeniktir. B hücreler, poliklonal olarak aktive olurlar. Bazı B hücreleri, spesifik antijenler tarafından aktive olabilir. Her hastada mevcut olan, genetik alt yapıya bağlı olarak sınırlı düzeyde otoantikorlar meydana gelebilir. IL10, IL6 gibi bazı sitokinlerin artmış düzeyleri, B hücre hiperfonksiyonuna neden olabilir⁶.

T hücresi fonksiyonlarındaki anormallikler, SLE'de kritik role sahiptir. Aktif SLE'li hastaların çoğunda T hücrelerinin toplam sayısı azalmıştır. Bunun nedeni antilenfosit antikorları (ALA) olabilir. Yüksek ALA düzeyleri ile lenfopeni ve hastalık aktivitesi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. SLE'li hastalarda artmış CD4+ ve azalmış CD8+ T hücre disfonksiyonu ile karakterize, pan-T hücre disfonksiyonu mevcuttur. Naturel killer (NK) hücre fonksiyonu da defektiftir. T hücrelerinde kalitatif ve kantitatif anormallikler mevcuttur. Protein kinaz A1 ve A2 izoenzimlerindeki, defektlere bağlı olarak artan kalsiyum akımına bağlı olarak, yüzey aktivasyon sinyallerine yanıt artmıştır. Bilinmeyen bir nedenle, çeşitli farklı yüzey fenotiplerine sahip (CD4-,CD8+ gibi) T hücreler, otoantikorların baskılanması yerine, oluşumuna yardım eder. IL2, IFNgamma, IL10, TGFbeta gibi sitokinlerde kantitatif anormallikler, aberan hücre fonksiyonunda önemlidir; fakat bu anormalliğin primer mi, sekonder mi olduğu net değildir. Bütün bu anormallikler, bazı otoreaktif hücrelerde apoptozise karşı dirence neden olurken, diğer lenfositlerde artmış apoptozise neden olarak otoantijenlerin salınmasına neden olur. SLE'de fagositik hücrelerin birçok tipi, immün komplekslere etkin olarak bağlanamazlar. Hastalarda immün regülasyon bozuktur. Hücre yüzeyindeki Fcgamma reseptörlerinin zayıf fonksiyon göstermesi, düşük kompleman düzeyi nedeniyle immün kompleksler temizlenmesi yetersizdir. Supresor T hücreler ve NK hücreler; aktive T ve B hücrelerinin downregülasyonunda yetersizdir⁶.

2.1.5. Klinik Bulgular

Konstisyonel Semptomlar: Ateş, kilo kaybı, güçsüzlük gibi genel semptomlar SLE'de gözlenen nonspesifik bulgulardır. Ateş; aktif hastalığa bağlı olabileceği gibi infeksiyonlarla da ilişkili olabilir. SLE'de hastalığın kendisine bağlı ateş; büyük oranda

polimorfonükleer lökositler, monosit ve makrofajlardan salınan endojen pirojenlere bağlıdır. Bunlar; interleükin (IL) 1, 2, 6, interferon ve arasıdonik asit ürünleridir. IL1, arasıdonik asit ve dolayısıyla prostoglandin (PG) E2 salınımına neden olur ve PGE2 hipotalamik termoregülatör merkezde direk pirojenik etki gösterir¹⁰.

Kilo kaybı ise yapılan farklı çalışmalarda; % 9'dan % 71'e varan farklı oranlarda saptanmıştır. Kilo alınması ise; genellikle nefrotik sendrom, asit, kullanılan trisiklik antidepresan ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilir¹⁰

Keyifsizlik hissi ve yorgunluk, genellikle hastalığın aktif olduğu dönemde gözlenir. Hastalar, genellikle kendilerini yorgun hissederler. Ateş, anemi, inflamasyon yanında depresyon, fibromiyalji, emosyonel stresler bu duruma neden olabilir¹⁰.

Cilt Tutulumu: Hastalığın herhangi bir döneminde, geçici süre de olsa cilt tutulumu gözlenir. Cilt muayenesinde; cilt malar raş, diskoid raş, raynaud fenomeni, akral siyanoz, periungual eritem, livedo retikularis ve gövde veya ekstremitelerdeki makulopapuler raşlar açısından incelenmelidir. Bunlar içinden SLE ile en güçlü bağlantısı olan lezyon; malar raştır². SLE'de en sık görülen lezyonlar; % 40 oranında malar raş, % 24 oranında alopesi, % 19 oranında oral ülserlerdir. Malar raş; özellikle güneşle ortaya çıkan, yanak ve burun üzerindeki eritamatoz lezyonlardır. Klasik kelebek tarzı malar eritem, hastaların sadece 1/3'ünde gözlenirken, gövdenin üst kısmındaki yama tarzında makulopapüler raş ve güneşe maruz kalan boyun kol ve bacakların ekstansör yüzeyleri gibi alanlarda gözlenen raşlar daha sıktır¹¹. Bazı hastalarda diskoid lezyonlar gelişir daha inflamatuardır ve skar bırakma eğilimindedir. Subakut kutanöz lezyonlar ciltte kötü etki bırakır ve özellikle yüzde gelişen kısmı tedaviye dirençlidir². SLE ilişkili lezyonları sınıflandırılması için Gilliam Klasifikasyon Sistemi kullanılabilir. Bu sınıflandırma sisteminde lezyonlar; SLE için histopatolojik olarak spesifik ve spesifik olmayan lezyonlar olarak, 2 ana başlıkta incelenebilir¹². Hastalığın herhangi bir aşamasında cilt bulgularının görülme oranı % 70'in üzerindedir¹³.

Alopesi; kısmen saçlı derideki inflamatuvar değişikliklerle ilişkilidir. Saç tellerinde incelmeye hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği gibi; kullanılan kortikosteroidler, siklofosfamid, azotioprin gibi ilaçlarla gelişebilir. Bunun ayrımını yapmak çok güçtür².

Subakut kutanöz lupusun, annuler lezyonları genellikle daha hafif bir hastalık paterni şeklinde karşımıza çıkar².

Ultraviyole ışınların dermal, epidermal elementleri etkilemesi sonucunda apoptozis artar, adezyon moleküllerinin salınımı artar ve muhtemelen fotosensitivite; o bölgedeki lenfositlerin artmış reaktivitesine bağlıdır².

Kas İskelet Sistemi Tutulumu: SLE’de genellikle hafiften ağıra kadar değişen özellikte, intermittan poliartrit gözlenir. En çok el, el bileği ve dizlerde gözlenir. Eklemlerde hassasiyet, yumuşak doku şişliği ile karakterizedir. El ve ayaklarda deformiteler, ancak % 10 oranında gözlenir³. Romatoid artritten farklı olarak, eroziv değildir. Ellerde ulnar deviasyon ve kuğu boynu deformitesi, eklem dışı nedenlere bağlı olarak gelişir. Artrit ve artralji gezicidir ve genellikle 24–48 saatte düzelir. Genelde, asimetrik tutulum mevcuttur. Ayak bileği dirsek, omuz, kalça tutulumu nadirdir. Sabah tutukluğu dakikalarla ölçülebilecek kadardır. SLE’de monoartikuler tutulum söz konusu ise, mutlaka septik artrit düşünülmelidir. Sinovyal sıvı analizi, ayırıcıda faydalı olur¹⁴.

Osteonekroz (aseptik, avasküler, iskemik nekroz), SLE’li hastalarda en sık femur, humerus başı, tibia platosunda gözlenir. Görülme sıklığı; % 5 ila 10 arasındadır. Genelde steroid kullanımına sekonder gelişir, diğer nedenler Raynaud’s fenomeni, küçük damar vaskülit, yağ embolisi, antifosfolipid sendromudur. Direkt grafide saptanan lezyonlar, genelde geç lezyonlardır¹⁴. SLE hastalarında el eklemlerinin artrit, yumuşak doku patolojileri (kapsüller şişme, ödematöz ve proliferatif tenosinovit, sinovyal hipertrofi) ve kemik değişiklikleri (konvansiyonel grafilerle gözden kaçabilen lezyonlar gibi...), magnetik rezonans incelemede daha net gözlenir¹⁵.

Hastalarda klinik olarak kas güçsüzlüğü, yükselmiş kreatin kinaz düzeyi ve kas biyopsisinde saptanmış nekroz ve inflamasyonla karakterize miyozit görülebilir, fakat bazen miyozit olmaksızın myalji gözlenebilir. Hastaların kullandığı glukokortikoidler ve nadiren de antimalaryal ilaçların yan etkisi olarak, kas güçsüzlüğü gözlenebilir, bunun aktif hastalıktan ayırt edilmesi gerekmektedir. Fibromiyalji de, SLE’de sık gözlenen bir durumdur².

Böbrek Tutulumu: Lupus nefriti, SLE’nin en ciddi klinik bulgularındandır. Hastalığın ilk dekadında, infeksiyon ve nefrit en önemli mortalite nedenleridir. Birçok hastada asemptomatik olduğu için, SLE şüphesi olan her hastaya, idrar analizi yapılmalıdır³. Renal hastalık insidansı, erkek ve bayan hastalarda eşittir. Hastaların % 85’inden fazlası, 55 yaşın altındadır¹⁶. Renal bulgular asemptomatik hematuriden proteinuriye, belirgin nefritik ve nefrotik sendromdan hızlı progresif glomerulonefrite

ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar değişen klinik bulgularla karşımıza çıkabilir. American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre renal tutulum; günde 0,5 gram üzerinde veya idrar analizinde 3 pozitif proteinuri olması veya mikroskopik incelemede hücre silindirler (eritrosit, granüler, tübüler veya karışık) bulunması şeklinde tanımlanmaktadır. SLE'li hastalarda renal tutulum genellikle asemptomatik olduğu için, hastalarda düzenli aralıklarla idrar takibi yapılmalıdır. Mikroskopik hematüri genellikle idrar analizi esnasında saptanabilir. Makroskopik hematuri genellikle nadirdir ve mevcutsa ciddi hastalığın göstergesidir. Proteinuri renal parankimal hastalığın en önemli göstergesidir, glomeruler ve tubuler patolojiye işaret edebilir. 24 saat toplanan idrarda protein bakılması ve kreatinin klirensi ölçülmesi altın standarttır. Proteinuride azalma, tedaviye yanıtı izlemede önemli bir parametredir. Glomeruler disfonksiyon, tubuler disfonksiyona göre daha önemlidir. Serum kreatinini, geniş oranda glomeruler filtrasyonun göstergesi olarak kullanılan bir parametredir. Renal fonksiyondaki değişimleri gözlemek için glomeruler filtrasyon hızı ölçümü yapılabilir¹⁷. Renal biyopsi; proteinurinin bakılması, hücreler ve silindirler açısından idrarın incelenmesi ve azotemi için serum analizinden sonra üçüncü sırada yer alır. Renal biyopsinin yapılması ve yararı 30 yıldan bu yana romatolog, nefrolog, patoloğlar tarafından tartışılmaktadır. Özellikle siklofosfamid gibi, immunsupresif tedavi öncesi, yapılmasının faydalı olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında hastalığın seyri, tutulumun derecesi, aktivitesi açısından da önemlidir².

Lupus nefriti Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sınıflandırılmıştır. Orjinal ve Modifiye Lupus nefriti klasifikasyonu şu şekildedir¹⁶.

A. Orjinal WHO Klasifikasyonu¹⁶:

KLAS 1: Normal glomerul (ışık, immunfloresan, elektron mikroskobide)

KLAS 2: Mezangial Glomerulonefrit

a-İşık mikroskobisinde normoselüler mezangium fakat immunfloresan ve/veya elektron mikroskobisinde mezangial depozitler

b-İmmunfloresan ve/veya elektron mikroskobisinde mezangial hiperselülerite ile birlikte mezangial depozitler

KLAS 3: Fokal segmental proliferatif glomerulonefrit

KLAS 4: Diffüz proliferatif glomerulonefrit

KLAS 5:Membranoz glomerulonefrit

B. Modifiye WHO Klasifikasyonu¹⁶:

KLAS 1: Normal glomerul (ışık, immunfloresan, elektron mikroskopide)

KLAS 2: Mezangial Glomerulonefrit

a-İşık mikroskopisinde normoselüler mezangium fakat immunfloresan ve/veya elektron mikroskopisinde mezangial depozitler

b-İmmunfloresan ve/veya elektron mikroskopisinde mezangial hiperselularite ile birlikte mezangial depozitler

KLAS 3: Fokal segmental glomerulonefrit

a-Aktif nekrozitan lezyonlar

b-Aktif sklerozan lezyonlar

c-Sklerozan lezyonlar

KLAS 4: Diffüz glomerulonefrit (ciddi mezangial, endokapiller veya mezangiokapiller proliferasyon ve/veya geniş subendotelyal depozitler)

a-Segmental lezyonlar olmaksızın

b-Aktif nekrozitan lezyonlar ile

c-Aktif ve sklerozan lezyonlarla birlikte

d-Sklerozan lezyonlarla birlikte

KLAS 5: Diffüz membranöz glomerulonefrit

a-Pür membranöz glomerulonefrit

b-Klas 2' deki lezyonlarla birlikte (a veya b)

c-Klas 3' deki lezyonlarla birlikte (a-c)

d-Klas 4' deki lezyonlarla birlikte (a-d)

KLAS 6: İlerlemiş sklerozan glomerulonefrit

WHO klasifikasyonu, biyopsi bulgularına göre yapılmaktadır. Bu klasifikasyon, klinik ve laboratuvar bulguları ile kombine edilerek, renal prognoz konusunda bilgi verir. Genel olarak Klas1 (biyopside normal bulguların saptanması), mükemmel bir prognoza sahiptir. Klas 2 (mezangial hipertrofi ve mezangial immun depozitler) de genellikle, iyi prognoza sahiptir. Klas 3 (kapillerler boyunca bulunan immun depozitlerle birlikte mezangial ve endotelyal proliferasyon, fakat % 50'den az glomerul tutulumu mevcut), orta derece prognoza sahiptir. Klas4 (Glomerulun % 50'sinden fazlası tutulmuştur kresent formasyonu ile sonuçlanabilen hücre proliferasyonu mevcuttur), kötü prognoza sahiptir ve agresif immunosupresif tedavi ile yanıt alınabilir. Klas 5 (subepitelyal

immun depositlerle birlikte, membranöz glomerulonefrit) olan hastaların 2/3'ünde nefrotik düzeyde proteinuri mevcuttur, fakat hastalar genellikle normal kreatinin klirensine sahiptir. Son olarak Klas 6 (vasküler skleroz ve fibroz kresentlerle birlikte sklerozan değişiklikler), böbrekte çok az reversibl komponent kalmıştır ve renal yetmezliğe progresyon mevcuttur². Hastalarda glomerulopatilere ek olarak, vasküler ve tubulointertisyel patolojiler de gözlenebilir. Vasküler lezyonlar intravasküler trombozis, ateroskleroz ve nekrozitan vaskülitir. Genellikle intertisyel inflamasyon, fibrozis ve tubuler epitel değişiklikleri lupus nefritinin tüm formlarına eşlik eder, fakat ciddi aktif tubulointertisyel nefrit genellikle klas 3 ve 4 glomeruler lezyonlara eşlik eder¹⁸.

Lupus nefriti olan hastalarda yıllar sonra ateroskleroz gelişmektedir. SLE'li hastalarda kan basıncı, hiperlipidemi ve hipergliseminin kontrol altında tutulmasına gereken önem verilmelidir³.

Kardiyovasküler Tutulum: Kardiyovasküler olaylar, SLE'de mortalite ve morbidite üzerinde en büyük rolü oynayan faktörlerdendir¹⁹. Kardiyak tutulum kalp kapakları, miyokard, iletim sistemi, perikardiyum gibi kalbin herhangi bir komponentinde olabilir². Perikardit en sık gözlenen kardiyak manifestasyondur ve genellikle nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara iyi yanıt verir, nadiren tamponad gözlenir. Akut perikardit nadirdir ve genellikle plörezi, plevral efüzyonla birlikte, yaygın serozit söz konusudur. Perikard efüzyonunun prevalansı yapılan çalışmanın içeriğine göre % 12'den % 100'e varan oranlarda belirtilmiştir. Genellikle ekokardiyografi ve otopsi çalışmalarında daha yüksek oranlar saptanmaktadır. Konstriktif perikardit nadirdir, genellikle tek tek vaka sunumları şeklinde karşımıza çıkar²⁰. En ciddi kardiyak tutulumlardan birisi de miyokardittir³. Semptomatik miyokardit, genellikle % 10–14 oranındadır. Otopsi çalışmalarında bu oran, % 40–50 oranına varmaktadır. Libman Sachs endokarditi SLE için tipik bir bulgudur, atipik verrükoz endokardittir. Kapakların herhangi birisinde gözlenebilir. Genellikle, birden fazla kapak etkilenir. En sık mitral kapak tutulur²⁰. Endokardiyal tutulum, özellikle mitral ve aortik kapakta yetmezliğe ve embolik olaylara neden olur. İletim defektleri genelde koroner arter hastalığına, idyopatik iletim sistemi hastalıklarına, elektrolit imbalansına bağlıdır. SLE'li hastalarda kalp hızındaki değişiklikler otonomik disfonksiyona bağlı olabilir³. Son yıllarda erken koroner arter hastalığı üzerinde, önemle durulmaktadır. Otuzlu, kırklı yaşlardaki kadın hastalarda kendi yaş ve cinsiyetindeki

kontrol gruplarına göre, koroner arter hastalığı riski 50 kat artmıştır². Bu hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riski, geleneksel aterosklerotik risk faktörleri ile tam olarak açıklanamamaktadır. Zaten birçok çalışma aterosklerozun aktif inflamatuvar ve immün aracılı mekanizmalarla geliştiğini göstermektedir²¹.

Pulmoner Tutulum: Akciğerlerde patoloji altı ana bölgede gözlenir; plevral mesafe, parankim, pulmoner vasküler yapılar, hava yolları, diyafragma ve göğüs duvarıdır. SLE’de hastalığın kendisi yanında, kullanılan ilaçların yan etkileri de, bu altı bölgede patolojiye neden olabilir. Pulmoner tutulum sıktır ve hastalığın herhangi bir döneminde, hastaların yarısında gözlenir, ancak % 4–5 oranında hastalığın başlangıcı bu şekilde olabilir. Kalp yetmezliği, nefrotik sendrom gibi, lupusun diğer komplikasyonları, plevral efüzyon şeklinde akciğer tutulumuna neden olabilir²².

Pulmoner tutulumdan şüphelenilmesi gereken klinik durumlar; öksürük ve nefes alıp verme esnasında olan göğüs ağrısıdır. Göğüs ağrısı hastaların % 50’sinde gözlenir, fakat ağrı, göğüs duvarındaki muskuloskeletal yapılardan kaynaklanabilir. Bu genellikle fibromiyalji nedeniyle olabileceği gibi, kostokondrit veya Tietze’s sendromu nedeniyle de olabilir. Öksürük, genellikle viral etyolojili, üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyledir. Hastalarda öksürük, ateş, dispne, plörezi ve radyolojik olarak pulmoner infiltratlarla ile karakterize akut lupus pnömonitisi açısından dikkatli olunmalıdır. Bu durumda immunsupresif tedavi ve yoğun bakım desteği gerekebilir. Prognoz kötüdür ve mortalitesi % 50’dir ve sonrasında yaşayan hastalarda ciddi restriktif akciğer hastalığı, sekel olarak kalır. Büzüşen akciğer fenomeni bazı hastalarda gözlenebilir. Bunun sebebi; diyafragmatik kaslarda güçsüzlük, fibrozis veya frenik sinir tutulumu olabilir².

Akciğerde gözlenebilen diğer patolojiler: intertisyel pnömoni ve pulmoner vasküler hipertansiyondur. Klasik SLE’de bu durum % 5’in altında gözlenebilirken diğer mikst konnektif doku hastalıkları ve overlap sendromlarında daha sıktır¹¹. Pulmoner hemoraji, kronik diffüz intertisyel akciğer hastalığı, reversibl hipoksemi ve pulmoner emboli görülebilir. SLE’de derin ven trombozu sıktır ve bunla ilişkili olarak pulmoner emboli gözlenebilir. Pulmoner emboli için asıl risk faktörü, kanda dolaşan lupus antikoagülanlar ve diğer antifosfolipid antikorlarıdır²².

Nöropsikiyatrik Tutulum: SLE’nin psikolojik, periferik ve santral sinir sistemi tutulumunun nöropsikiyatrik lupus (NPSLE) olarak adlandırılması kabul edilmiştir². 1999

yılında ACR tarafından; romatolog, nörolog, psikiyatrist, nöropsikolog ve hematologdan oluşturulan bir komite tarafından 19 farklı nöropsikiyatrik durum tanımlanmış. Bunlar²³:

- 1-Akut konfüzyonel durum
- 2-Akut inflamatuvar demiyelizan poliradikülönöropati (Guillain Barre Sendromu)
- 3-Anksiyete bozukluğu
- 4-Aseptik menenjit
- 5-Otonomik bozukluk
- 6-Serebrovasküler hastalık
- 7-Kognitif disfonksiyon
- 8-Demiyelinizan Sendrom
- 9-Baş ağrısı
- 10-Mononöropati (tek veya multipl)
- 11-Duygulanım bozuklukları
- 12-Hareket bozuklukları (Korea)
- 13-Myastenia Gravis
- 14-Miyelopati
- 15-Kranial nöropati
- 16-Pleksopati
- 17-Polinöropati
- 18-Psikoz
- 19-Nöbetler

Bu 19 kriter, gerçekten nöropsikiyatrik tutuluma, önemli bir bakış açısı getirmiştir. Birçok anahtar nokta belirtilmiştir. Bunlardan biriside, SLE'nin ACR sınıflama kriterlerine göre; sadece psikoz ve nöbetten oluşan nöropsikiyatrik tutulum profilini, daha geniş olarak ele almasıdır. Fakat bu kriterler, klinik değerlendirme ve klinik tanının yerini almamalıdır. Baş ağrısı, nonspesifiktir ve en sık gözlenen bulgudur. Beş kategoriye ayrılabilir: migren, cluster, gerilim tipi, benign intrakranial hipertansiyon ve inatçı başağrısıdır. Bu hastalarda aseptik menenjit (ilacın indüklediği), oral kontraseptif, sülfanamid, trimetoprim ve diğer ilaçlara bağlı psödotümör serebri, CNS enfeksiyonu, tümör, kafein yoksunluğu, intrakranial oklüzyon ve vasküler hemorajiler dışlanmalıdır².

Kognitif disfonksiyon, başağrısından sonra en sık görülen bulgulardandır. Bazı çalışmalarda, % 80'lara varan oranlarda saptanmıştır².

Akut konfüzyonel durum, bilinç durumunda bozukluk veya eksternal stimulusa bağlı dikkati odaklama, sürdürme veya değiştirme yeteneğinde azalma ile karakterize, uyanıklık düzeyinde değişim ve buna ek olarak kognitif fonksiyonlarda, duygulanım ve davranışlarda bozukluğun eşlik ettiği, klinik bir tablodur²⁴. Hastalarda, mutlaka glukoz, elektrolit, sıvı veya osmolarite anormallikleri diğer primer mental ve nörolojik bozukluklar, tümör veya infeksiyon gibi nedenler dışlandıktan sonra, bu tanı konulmalıdır².

Psikoz; delüzyon ve/veya halüsilasyonlarla karakterize, gerçeği algılamada bozukluktur. Aniden başlayan psikoz, daha önceden bilinen psiyatrik öykü veya presipitan bir nedenin olmaması hastada NP-SLE düşündürmelidir²².

Major depresyon, anksiyete, panik bozukluğu gibi ciddi afektif bozukluklar NP-SLE belirtileri olabilir. Fakat bu psikiyatrik problemler, kronik hastalığa bağlı veya diğer psikososyal faktörlerle ilişkili olabilir. Bunun ayrımı net değildir¹⁶.

Nöbet gelişmesi, SLE'nin sınıflama kriterleri arasında yer almaktadır ve baş ağrısı, kognitif disfonksiyon, duygulanım ve anksiyete bozukluğuna göre nadirdir. Nöbet, beyinde anormal nöronal deşarjdır. Toplumun % 3'ünde epilepsi mevcuttur. SLE ilişkili izole nöbetlerin, bundan ayrılması gerekmektedir. SLE'li hastalarda alkol, narkotik, barbitürat kesilme sendromu, toksik maddelere maruziyet, infeksiyon ilişkili veya ilişkisiz ateş, tümör gibi nöbet yapabilecek diğer nedenlerin de, dışlanması gerekmektedir. EEG'nin interiktal dönemde, tanısız değeri yoktur. Nöbet primer jeneralize tonik, klonik, atonik, petitmal şeklinde olabilir veya parsiyel de olabilir. Şüphelenilen hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, MR gibi diagnostik görüntüleme yöntemleri ve EEG bulguları, hastayı doğru bir şekilde takip için gereken yöntemlerdir².

Diğer anormallikler aseptik menenjit, demiyelizan sendrom, koreiform bozukluklar gibi hareket bozuklukları ve santral miyelopatidir. Bu hastalarda, tanı için dikkatli bir anemnez alınması ve uygun tetkiklerin yapılması gerekmektedir. Menengial irritasyon bulguları mevcut olan hastada, menejit düşünülebilir. SLE ilişkili demiyelinizan sendromların, multipl sklerozisten ayrılması çok zordur².

Periferik sinir sistemi çeşitli şekillerde tutulabilir. Guillan-Barre, myastenia gravis gözlenebilir. İzole sinir tutulumu, motor, duyuşal, otonomik komponentlerin veya bunların kombinasyonlarının tutulumu şeklinde olabilir. Kranial sinirler de tutulabilir².

Gastrointestinal Tutulum: Gastrointestinal semptomlar, SLE’de sıktır. Kullanılan ilaçlara bağılı yan etkiler, stres ve eşlik eden hastalıklar ekarte edilmelidir. Boğaz ağrısı ve oral ülserler sıktır. Disfaji, hastaların % 2-6’sında mevcuttur. Faranjit ve özafajit gözlenebilir. Akut karın ağrısı ile başvuran hastaların % 6’sında peptik ülser mevcuttur ve genellikle kullanılan ilaçlara bağılıdır²⁵. Bazen kusmayla birlikte olan bulantı, diyare hastalığın alevlenme dönemlerinde gözlenebilir. Assit hastaların % 8 ile 11’inde gözlenir. Genellikle nefrozis, konjestif kalp yetmezliğı gibi diğere nedenlere bağılıdır. Ağrısızdır ve transuda niteliğindedir. Eksudatif nedenler ağırlıdır ve genellikle serozal inflamasyon sonucudur. Diffüz karın ağrısı, otoimmün peritonite bağılı olabilir. Mezenterik veya intestinal vaskulit gözlenebilir. Barsakları tutan vaskülit, perforasyon, iskemi, kanama ve sepsis gibi yaşamı tehdit eden durumlara neden olabilir³. Pankreatik vaskulite bağılı pankreatit, ciddi komplikasyonlardır, nadiren gözlenir. Pankreatik enzim düzeylerinde ılımlı yükselme, pankreatit olmaksızın da gözlenebilir. Ciddi düzeylerde yükselme, pankreatiti düşündürmelidir. Steroidler, tedavi seçeneğı olmakla birlikte, tek başlarına ve/veya tiazid diüretikler, azotipurin kullanımı, pankreatiti indükleyebilir. Malabsorbsiyon sendromları, çok nadirdir, fakat gözlenebilir²⁵.

Hepatomegali hastalarda, % 10-31 oranında ve nekropside % 50 oranında gözlenir. Sarılık % 1-4 oranında gözlenir. Sarılık; hepatit ve pankreatite sekonderdir. Hepatik vaskülit nadirdir. Budd-Chiari sendromu, antifosfolipid antikorlarının varlığı ile ilişkili olabilir. Hastalığın herhangi bir döneminde, transaminaz yüksekliğı % 30-60 oranında gözlenir. Genellikle transaminaz yüksekliğinin nedeni; eşlik eden infeksiyonlar, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ve salisilat kullanımıdır. Transaminaz düzeyi nadiren üç katı geçer²⁵.

Hematolojik Tutulum: SLE’de eşlik eden cilt, eklem, CNS, kardiyopulmoner sistemle ilişkili problemler olmaksızın hastalığın sadece anemi, lökopeni veya trombositopeni ile başlangıcı nadirdir².

Hastaların birçoğunda anemi, hastalığın herhangi bir döneminde gözlenir. Anemi nedenleri immün ve nonimmün nedenler olarak 2 ana gruba ayrılabilir. İmmün olmayan nedenler: kronik hastalık anemisi, demir eksikliğı anemisi, sideroblastik

anemi, böbrek hastalığına bağlı anemi, ilaç ilişkili anemidir. İmmun nedenler, otoimmün hemolitik anemi, ilaç ilişkili hemolitik anemi, aplastik anemi, pür red cell aplazi ve pernisiyöz anemidir²⁶.

Lökopeni genellikle sıktır. Primer olarak, lenfosit sayısında azalma gözlenir. Hastalığın kendisi veya kullanılan ilaçlara bağlı olabilir. Eğer hastalar immunsupresif tedavi veya steroid almıyorsa lenfopeni immunolojik aktiviteye bağlıdır⁽²⁾. Granülosit fonksiyonuna yönelik yapılan invitro çalışmalarda, genellikle granülosit fonksiyonlarında bozukluk gözlenmiştir. Lökositoz, genellikle eşlik eden infeksiyon veya steroid tedavisine bağlı olarak gelişir²⁶.

Trombositopeni sıklıkla gözlenir. Genelde ılımlı düzeydedir. SLE’de trombositopeniye sebep olabilecek birçok neden mevcuttur. En önemli neden, immün aracılı trombosit destriksiyonudur. Bunun dışında kullanılan sitotoksik, immunsupresif veya diğer ilaçlara ya da mikroanjiyopatik hemolitik anemi gibi nedenlere bağlı olabilir. Trombositopeni ile birlikte, tromboembolik olaylara bağlı sekel mevcutsa, genellikle antifosfolipid sendromu düşünülmelidir. Otoimmün trombositopenik purpura, hastaların % 3-15’inde gözlenir. Fulminan trombotik trombositopenik purpura, nadiren gözlenir. Trombositlerde invitro olarak, kollajen ile agregasyonda bozukluk gözlenmiştir^{2,26}.

Lenfadenopati SLE’de sık gözlenir. Yaygın veya bölgesel olabilir Aksiler ve servikal bölgede sıktır. Hiler lenfadenopati nadirdir. Splenomegali de çok nadir olmayan bulgulardandır. Geniş serilerde % 9 ila % 46’ya varan oranlarda gözlenmektedir. Dalağın karakteristik histopatolojik görünümü periarteryal fibrozis veya soğan kabuğu görünümüdür²⁶.

Vaskülit: Vaskülit, SLE hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ciltte, böbreklerde, kardiyopulmoner ve serebrovasküler sistemde, daha az oranda da gastrointestinal sistemde vaskülit gelişebilir. Kutanöz vaskülit, dijital ülserler, purpura, ürtiker ve büllöz lezyonlar şeklinde karşımıza çıkabilir. Purpurik lezyonlar, parmaklarda, gövdede, bacaklarda olabilir. Livedo retikularis, periungual ve tırnak yatağında infarkt, nadiren retinal ve ürtikeryal vaskülit gözlenebilir. Bu bahsedilen bulgular, daha çok küçük damar vaskülitini nedeniyledir. Orta boylu damarların tutulumu söz konusu olabilir ve mezenterik tutulum nedeniyle intestinal hemoraji ve perforasyon gibi daha ciddi bir klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Santral sinir sistemi vaskülitini de gözlenebilir ve bazen hiçbir semptom vermeksizin sadece görüntüleme yöntemleriyle

saptanabilir. Periferik sinir sistemi tutulumu da söz konusu olabilir. Genelde, bu tutulum mononöritis multiplex şeklindedir ve geniş serilere bakıldığında, % 4,8 oranında periferik nöropati tablosu görülür. Mikrovasküler anjitis ve kapillaritis, böbreklerde ve nadiren akciğerde gözlenebilir. Akciğerde nekrozan alveolar kapillaritis, pulmoner hemoraji kliniği ile karşımıza çıkabilir. SLE’de kullanılan birçok ilaç, ek olarak vaskülit gelişimine katkıda bulunabilir²⁷.

Göz Tutulumu: Sicca sendromu ve nonspesifik konjunktivit SLE’de siktir ve nadiren görmeyi tehlikeye sokar. Bunun aksine retinal vaskulit ve optik nörit ciddi komplikasyonlardır ve günler haftalar içinde körlüğe neden olur. Glukokortikoid tedaviye sekonder katarakt veya glokom gelişebilir³.

2.1.6. SLE ve İnfeksiyon

SLE’nin gelişmesinde ve ekzerbasyonlarında, viral ve bakteriyel infeksiyonların rolü olduğu gibi, buna ek olarak SLE hastalarında yaygın (pnömoni, idrar yolu infeksiyonu, selülit, sepsis gibi.), kronik (tüberkülozis gibi.) ve oportunistik infeksiyonlara eğilim mevcuttur. SLE’li hastalarda, genel popülasyona göre infeksiyon oranı artmıştır. Hastalığın seyri esnasında, hastaların en az % 50’sinde ciddi infeksiyon gözlenmektedir. Bu eğilim; immunolojik ve genetik defektler (kompleman eksiklikleri, mannoz bağlayıcı lektin gen polimorfizmleri, yüksek FcγIII ve GM-CSF düzeyleri, osteopontin polimorfizmi) ve hastalığın ciddi seyrinde kullanılan, geniş spektrumlu immunosupresif ajanlar nedeniyle. İnfeksiyon, SLE’de en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindendir. Ölümünün, % 20-55’inden sorumludur. Birçok çalışmaya göre infeksiyon için risk faktörleri: steroid, siklofosfamid kullanımı, ciddi lupus sonrası gelişen organ hasarı, böbrek ve santral sistemini tutan ciddi lupus alevlenmeleri ve yüksek hastalık aktivasyon indeksi (SLEDAI)’dır. Steroidler ve siklofosfamid en güçlü risk faktörleridir. Bu ilaçların infeksiyon üzerindeki etkileri doz bağımlıdır. Mycophenolate mofetil tedavisi alan hastalarda, siklofosfamid alanlara göre infeksiyon riski daha az bulunmuştur. Özellikle siklofosfamidlerle kullanılan, yüksek doz steroid tedavisi, mikroorganizmalara karşı immun sistemi belirgin olarak baskılamaktadır^{28,29}.

SLE hastalarında, çok çeşitli patojenler, infeksiyon gelişiminde rol oynayabilir. İnfeksiyonun en sık görüldüğü yerler: cilt, mesane, eklemler, beyin, akciğerdir. İnfeksiyonlar Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli veya

Pseudomonas aeruginosa gibi bilinen ajanlarla sıklıkla gelişir. *Salmonella* infeksiyonu ve pnömokokal sepsis insidansı artmıştır. *Listeria monocytogenes* ile infeksiyonlar da bildirilmiştir. Sıklıkla, latent virus infeksiyonunun reaktivasyonuna bağlı olarak lokalize herpes zoster infeksiyonu gözlenir ve % 15 hastada dissemine infeksiyon gelişebilir. Özellikle yüksek doz steroid ve siklofosfamid tedavisi alan hastalarda *Pneumocystis carinii* pnömonisinin sıklığı, artmıştır. *Mycobacterium tuberculosis*, özellikle endemik olduğu bölgelerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir²⁸.

2.1.7. Sınıflama Kriterleri

SLE sınıflama kriterleri 1971 'de belirlenmiş, 1982 yılında ve daha sonra 1997 yılında revize edilmiş kriterlerdir. Hastalığın seyri esnasında iyi dökümente edilmiş olarak bu bulgulardan herhangi 4 veya daha fazlasının olması durumunda bu hasta SLE'li olarak kabul edilir. Spesifitesi % 95, sensitivitesi % 75'dir. Tablo 1'de gösterilmiştir^{3,30}.

Tablo 1. SLE Sınıflama Kriterleri

KRİTER	TANIMLAMA
1-Malar raş	Yanak ve burun sırtında düz veya kabarık eritem
2-Diskoid raş	Keratotik skar veya folliküler tıkaç gösteren eritemli plaklar, atrofik skar da meydana gelebilir.
3-Fotosensitivite	Ultraviyole ışığa maruziyet sonrası reaksiyon olarak gelişen döküntü
4-Oral ülserler	Hekim tarafından saptanan oral ve nazofarengial ülserler
5-Artrit	İki veya daha fazla eklemden gözlenen şişlik, hassasiyet, efüzyonla karakterize noneroziv artrit
6-Serozit	Plevra ve/veya perikard efüzyonu bulguları
7-Böbrek tutulumu	Günde 0,5 gr/dl'nin üzerinde veya 3+ ve üzerinde proteinuri VEYA selüler silendirler (eritrosit, granüler, tübüler veya karışık)
8-Nörolojik tutulum	Konvülziyonlar (metabolik bozukluğa veya ilaca bağlı olmamalı), Psikoz (metabolik bozukluğa veya ilaca bağlı olmamalı)
9-Hematolojik bozukluk	a)Hemolitik anemi (retikülositozla birlikte olan)VEYA b)Lökopeni (En az 2 kez < 4000/mm ³) VEYA c)Lenfopeni (En az 2 kez <1500/mm ³) VEYA d)Trombositopeni (En az 2 kez <100.000/mm ³) buna neden olacak ilaç kullanımının olmaması
10-İmmunolojik bozukluk	a)AntidsDNA(+) VEYA b)AntiSm(+) VEYA c)Antifosfolipid antikorları(+)'liği
11-ANA pozitifliği	İlaca bağlı olmayan immunofloresan yöntemi veya eşdeğeri ile saptanmış anormal titrede ANA(+)'liği

2.1.8. Aktivasyon İndeksleri

Hastalığın aktivitesinin derecesinin, bunlardaki kantitatif değişikliklerin saptanması, hastalardaki farklılıkların standardize edilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Bu nedenle yaklaşık 60'ın üzerinde sistem belirlenmiştir, fakat yapılan birçok çalışma sonucunda, kullanım kolaylığı açısından, bazı indekslerin üzerinde durulmuştur. Hastalığın monitorizasyonu için, birçok protokol

belirlenmiştir. Bunlar arasında (British Isles Lupus Assesment Group (BILAG) scale, the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLE DAI), the Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), the University of California, San Francisco/John Hopkins University Lupus Activity Index (LAI) mevcuttur³¹. Bunlardan SLEDAI, Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. SLEDAI

BULGU	PUAN
Epilepsi	8
Psikoz	8
Organik beyin sendromu	8
Görme ile ilgili bulgular	8
Kranial sinir tutulumu	8
Lupus baş ağrısı	8
İnme	8
Vaskülit	8
Artrit	4
Miyozit	4
Silendirler	4
Hematuri	4
Proteinuri	4
Püyiri	4
Yeni malar raş	2
Alopesi	2
Mukoza lezyonları	2
Plörezi,	2
Perikardit	2
Kompleman değerlerinin düşük olması	2
Anti-dsDNA antikorlarının artması	2
Ateş	1
Trombositopeni	1
Lökopeni(3000/mm3 altında)	1
Toplam Skor	105

2.1.9. Serolojik Testler

ANA pozitifliği, birçok otoimmün romatolojik hastalıkta gözlenebilir. Yüksek titre ve sıklıkta, SLE’de gözlenir. ANA’nın tesbiti, lupusun immunolojik tansında ilk adımdır³². ANA pozitifliği hastaların % 98’inde gözlenir, çok sayıda nükleer antijene karşıdır³. Düşük oranda SLE’li hastalarda ANA negatifliği olabilir. Bu durum daha çok

deri döküntüsü, fotosensitivite, Raynaud fenomeni ve serozitle karakterize ANA negatif lupus olarak bilinir³³.

SLE'li hastalarda AntidsDNA ölçümü, hastaların tanısında ve hastalığın yönetiminde çok önemlidir. Çift sarmallı DNA'ya karşı gelişen antikordur ve % 70 oranında gözlenir³. ssDNA'ya karşı otoantikolar genelde ölçülmez, çünkü hastalık için spesifik değildir. AntidsDNA'nın hastalık alevlenmesi ve bazı spesifik organ tutulumuyla ilişkili olabileceğini gösteren ve bunun aksine bu korelasyonun düşük olduğunu gösteren, çalışmalar mevcuttur. AntidsDNA'nın ölçümünün 2 önemli faydası vardır. Birincisi bu antikorun yüksek titreleri % 90'ın üzerinde SLE için spesifiktir, yani tanısal önemi mevcuttur. İkincisi, eğer düzeyinde yükselme gözleniyorsa, hastalıkta alevlenme olabileceği konusunda klinisyeni uyarmalıdır. AntidsDNA'nın yüksek düzeyleri ve özellikle düşük kompleman düzeyiyle birlikteyse lupus nefriti riskinin arttığını³⁴ ve vaskuliti de düşündürmelidir³. Eğer AntidsDNA düzeyi düşükse AntissDNA düzeyi ölçülebilir ve pozitifliği ilaç ilişkili lupus, romatoid artrit, Sjögren's hastalık tablosu, diğer konnektif doku hastalıkları, kronik infeksiyon, kronik karaciğer hastalığı varlığında ve ileri yaşta gözlenebilir³⁴.

SLE için yüksek spesifiteye sahip otoantikorlardan biriside Anti-sm 'dir. Prevalansı % 5 ila 25 oranındadır³⁵. Herhangi bir klinik durumla korelasyon saptanmamıştır. Genellikle AntiRNP pozitifliği ile birlikte dir. AntiRNP SLE için spesifik değildir Genellikle yüksek titreler, birçok romatolojik hastalığın çakışmasında gözlenir³. Ribozomal P'ye karşı otoantikolar, SLE'de saptanır. Özellikle depresyon ve psikozla ilişkisi saptanmış ve bazı çalışmalarda nefrit ve hepatitle ilişkisi gösterilmiştir³⁵. Anti Ro/SSA ve Anti La/SSB otoantikoları SLE'de pozitifliği saptanan otoantikorlardır. AntiRo (SS-A) % 30 oranında gözlenir SLE için spesifik değildir. Sicca sendromu, subakut kutanöz lupus, konjenital kalp bloğu ile birlikte seyreden neonatal lupus ile ilişkilidir. AntiLa (SS-B) % 10 oranında gözlenir. AntiRo ile birlikte dir³.

Fosfolipidlere (antikardiyolipin veya lupus antikoagulan) karşı antikolar, arteryal venöz tromboz, fetal kayıp, trombositopeni riskini arttırır³⁵ ve % 50 oranında gözlenir³.

Antieritrosit antikoları % 60, antiplatelet antikoları % 30, antinöronal antikolar % 60 oranında gözlenir³.

SLE’de, ANCA pozitifliği, yapılan çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda saptanmıştır. SLE’de, % 0–93 arasında değişen oranlarda pozitifliği saptanmıştır³⁶. Savige ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede, ANCA pozitifliği ile organ tutulumu, vaskülitin varlığı ve hastalık aktivitesi ile ilişki saptanmamış ve SLE’li hastalarda, % 20 oranında pozitiflik olabileceği belirtilmiştir³⁷. Bazı çalışmalarda, özellikle lupus nefriti olan bireylerde, ANCA mevcudiyetinin olduğu, fakat hedef antijenin cathepsin G olduğu ve lupus nefritinin anticathepsin G antikorları ile korelasyonu olduğu öne sürülmüş³⁸.

Kompleman komponentlerinin düzeyleri, genellikle aktif hastalık esnasında, özellikle de aktif renal hastalık esnasında düşer. C3 ve C4 düzeyleri aktif hastalığın klinik alevlenmesinden önce, sıklıkla düşer. Hatta bazı çalışmalar düşük C3, C4 düzeylerinin düzeltilmesinin, renal hastalık prognozu açısından iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. Total kompleman (CH50) ve C3 düzeylerindeki düşüklük, aktif klinik veya renal hastalık olmaksızın, geniş cilt tutulumlarında da gözlenmektedir¹⁶.

Diğer immunolojik testler; dolaşan immün komplekslerin (C1C) düzeyi, lupus band testi pozitifliği ve kryoglobulinlerin varlığıdır. Hastalarda, antifosfolipid antikorlarının varlığına bağlı olarak, yanlış pozitif VDRL testi saptanabilir. İzole kompleman (C1r, C1s, C2, C4, C5 ve C8 gibi) eksiklikleri, SLE oluşumu ile ilişkilidir. Birçok hastada da, inaktif hastalık esnasında da, total kompleman düzeyleri düşük saptanabilmektedir¹⁶.

2.1.10. Tedavi

SLE’da, tedaviyle tam kürün sağlanamaması, stabil hastalıktan aylar sonrada alevlenmelerin olması, verilen tedavilerin ciddi yan etkileri, tedavide sıkıntılara neden olmaktadır. Tedavinin seçilmesinde, etkinliğin belirlenmesinde, tedavi değişimlerinde, hastaların dikkatli ve sık sık monitorize edilmesi önemlidir³⁹.

Hastalarda öncelikle tedavi seçeneğine karar verilmelidir, yani öncelikle hastalara, konservatif tedavi mi, yoksa agresif immunsupresif tedavi mi verileceği, saptanmalıdır³⁹. Tedavi seçenekleri değerlendirilirken, şu temel esaslar göz önünde bulundurulmalıdır³:

1-Hayatı tehdit eden durumlar veya organ tutulumlarında, agresif tedaviler uygulanmalıdır.

2-Mevcut klinik durumların, geri dönüşümlü olup olmadığı değerlendirilmelidir.

3-Komplikasyonlar önlenmelidir³.

SLE'lu hastaların öncelikle hastalıkları konusunda eğitilmesi şarttır. Hastalarda yorgunluk ve halsizlik, en önemli problemlerdendir. Hastalarda, genellikle bu durum; anemi, ateş, hipotiroidi, hormonal defektler, hiperglisemi, ilaç komplikasyonları gibi nedenlere bağlı olabilir ve bu nedenlerin düzeltilmesi, gerekmektedir. Bunlar dışında; sitokinler ve inflamasyon da bu duruma neden olabilir⁴⁰.

Hastalar eğer sigara içiyorlarsa, mutlaka sigarayı bırakmalıdırlar. Sigara, aterosklerozun hızlanmasına sebep olduğu gibi, SLE gelişme riskini arttırdığı ve dsDNA'ya karşı antikor oluşmasını sağladığı, bazı çalışmalarda saptanmıştır⁴¹.

Hastaların güneşten korunması önerilmeli ve güneşten koruyucu kremler verilmelidir. Lokal tedaviler, cilt lezyonlarında kullanılabilir⁴⁰.

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ve salisatlar organ tehdit etmeyen artralji, serozit, ateş ve yumuşak doku şişliği gibi, inflamasyon durumlarında kullanılabilir. Herhangi spesifik bir ajanın, bu tedaviye üstünlüğü yoktur. Aspirin, özellikle antifosfolipid sendromunun eşlik ettiği durumlar ve tromboz için risk faktörü oluşturan diğer durumlarda kullanılır. Lupus nefriti olan hastalarda, NSAİD kullanımı, renal toksite açısından riskli olabilir⁴².

Antimalaryal ilaçlar major organ tutulumu olmayan, artrit, artralji, halsizlik, raş ile seyreden durumlarda kullanılır. Antimalaryal ilaç tercihi, hidroksiklorokindir. Başlama dozu 400 mg'dır. Etkinliğin gözlenmesi için gereken süre, 6–8 haftadır. Nadir gözlenen, fakat, ciddi yan etkilerinden birisi, retinal toksisitedir ve % 0,5 oranında gözlenir. Hastalara tedavi başlamadan önce, bazal göz muayenesi yapılmalı ve 12 aylık sürelerde düzenli kontrol edilmelidir. Hidroksiklorokin, aynı zamanda trigliserid, apolipoprotein CIII ve LDL düzeyini de düşürür⁴³.

Glukokortikoidler, SLE tedavisinde önemli ilaçlardır. Pulse glukokortikoid tedavisi (Metilprednizolon 1gr, 15–30 mg/kg, 1gr/m² dozunda 1–3 gün verilir.) gerekirse ayda bir tekrarlanır, genelde 0,5–1 mg/kg/gün dozunda oral steroid tedavisi ile devam edilir. Hayatı veya organları tehdit eden komplikasyonlarda (rapidly progresif glomerulonefrit, miyelopati, ciddi akut konfüzyonel durum, alveoler hemoraji, vaskülit, optik nörit. gibi) kullanılır. Çok yüksek doz glukokortikoid tedavisi (1–2 mg/kg/gün üzeri dozlarda prednizon IV veya oral bölünmüş dozlarda), hastalarda, yine organ ve hayatı tehdit eden durumlarda kullanılır. Yüksek doz glukokortikoid tedavisi (0,6–1

mg/kg prednizon İV/po) trombositopeni, hemolitik anemi, akut lupus pnömonisi, diffüz proliferatif glomerulonefrit veya ciddi fokal proliferatif glomerulonefritte siklofosfamidle kombine olarak, 6–8 haftadan kısa süreli olarak kullanılabilir. Orta doz glukokortikoidler (0,125–0,5 mg/kg/gün prednizon po) orta derece SLE alevlenmelerinde (miyozit, ciddi plörezi, optik nörit dışında oftalmopleji, trombositopenide) kullanılabilir. Ciddi hastalıkta İV siklofosfamid ve siklofosfamid/azathioprinle kombine edilebilir. Düşük doz glukokortikoidler (0,125 mg/kg/gün altında 7,5 mg/kg/gün altındaki dozlarda prednizon po); artrit, hafif konstisyonel semptomlar (analjezik, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, antimalaryal ilaçlara yanıtızsız), generalize lenfadenopati ve idame tedavisinde kullanılır. Günaşırı glukokortikoid tedavisi, nefrotik sendrom ile birlikte membranöz nefritte (2 mg/kg), glukokortikoid dozu azaltılırken, idame tedavisinde (0,25 mg/kg dozunda glomerulonefrit için) kullanılabilir. Glukokortikoidler kullanılırken en önemli problemlerden birisi hipotalamopitüiter adrenal aksın supresyonudur. Bunun yanında Cushing sendromu, hipertansiyon, hipokalemi, ateroskleroz, osteoporoz, osteonekroz, artmış enfeksiyon riski, iskelette büyüme geriliği, glokom, katarakt, ciltte artmış fragilitate, akne, insomnia, steroid psikozu, duygu durumunda dalgalanmalar, özellikle yüksek dozlarda volum depleasyonu, hipertansiyon, nöropsikiyatrik semptomlar, nadiren kardiyak aritmiler, ani ölüm, nöbetler, intraktabl hıçkırık ve anaflaksi gibi yan etkiler gözlenebilir⁴⁴.

Siklofosfamid, tedavide kullanılan önemli ajanlardan birisidir. Birçok çalışma göstermekteki, uzun ve kısa dönemde, ciddi nefriti olan veya yaşamı tehdit eden hızlı progresif organ tutulumu olanlarda, başlangıç tedavi seçeneğidir. Amerika ve Avrupa’da farklı tedavi rejimleri önerilmektedir. Son çalışmalar Amerika’da, ciddi lupus nefriti için standart tedavi rejimi, romatologlar arasında şu şekilde düzenlenmiştir. Genellikle 0,5–1 gr/m² dozlarında düşük dozdan başlayarak lökopeni gelişene kadar doz artımına gidilerek, 6 aylık pulse tedavi verilir daha sonra 3 ayda bir tedaviye devam edilirken, Avrupa rejiminde; hastalara standart 500 mg doz 2 haftada bir 6 kez verilmiş. Her 2 grupta idame tedavi olarak, azothioprine kullanmış. Her iki grupta, renal remisyon oranları aynı bulunmuş. Enfeksiyon riski açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış. Fakat yapılan bu çalışma; Avrupa ve Amerika hasta popülasyonlarının, etnik köken farkının, yanıtta farklılıklara neden olabileceğini

düşündürmektedir. Diffüz CNS hastalığı, intertisyel pulmoner inflamasyonda, İV siklofosfamid tedavisi kullanılabilir. Genellikle sitotoksik tedaviye ek olarak, glukokortikoid tedavi kombine edilebilir. Siklofosfamide bağlı, uzun süreli tedavide, ciddi yan etkiler gözlenebilir Özellikle infeksiyon riski artmaktadır ve irreversibl ovaryan yetmezlik gelişmektedir. Gerekirse, infeksiyon olduğu dönemde, nötrofil sayısı düşükse GCSF kullanımı önerilmektedir³⁹.

Azothioprine: Aktif ve progresif nefritte, siklofosfamid kadar etkin değildir. Fakat erken nefrit ve İV siklofosfamidi takiben, idame tedavide etkindir⁴⁵. Çeşitli çalışmalar 5 ila 15 yıllık takipte, sadece glukokortikoidle tedaviye karşın, azothioprine birleşim tedavisinde, böbrekteki kronik değişikliklerin daha az olduğu, daha az ciddi hastalık alevlenmelerinin gözleendiği, daha iyi renal fonksiyonların sağlandığı ve daha az glukokortikoid ihtiyacı olduğu saptanmıştır³⁹. Ayrıca azathioprin, aktif SLE’lu hastalarda renal tutulum dışında birçok durumda kullanılmaktadır. Akut hastalığın kontrolünde azathioprinin, yeterince fayda sağlamadığı, bazı çalışmalarla gösterilmiş olmasına karşın, steroid ihtiyacını ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. İyi kontrollü lupus hastalarında, yapılan çalışmalarda ilacın bırakılmasının, bırakmayan gruba göre, daha ciddi alevlenmelere neden olduğu gösterilmiştir. Ciddi kutanöz lupus ve kronik aktif hepatitin eşlik ettiği durumlarda kullanımı faydalıdır⁴⁵. Kronik azathioprin kullanımına bağlı olarak, özellikle herpes zoster gibi fırsatçı ajanlarla artmış infeksiyon riski, ovaryan yetmezlik, kemik iliği supresyonu (özellikle lökopeni), hepatik hasarlanma, artmış malignensi riski mevcuttur³⁹.

Mycophenolate Mofetil (MMF): Denovo pürin sentez inhibitörüdür⁽¹⁶⁾ ve lenfositler üzerinde antiproliferatif etkileri mevcuttur. B hücreleri tarafından, antikor yapımını azaltırlar. Bu kemirgenler üzerinde ve diffüz proliferatif lupus nefriti olanlarda gösterilmiştir⁴⁶. Transplant hastalarında kullanılmaktadır ve birçok merkezde azathioprine tedavisinin yerini almıştır¹⁶.

Bir prospektif randomize çalışmada, 6 ay oral siklofosfamid tedavisini takiben 6 ay azathioprine tedavisi alan gruba, 12 ay MMF alan grup karşılaştırılmış. 12 aylık süreçte infeksiyon, alopesi, amenore, lökopeni ve ölüm oranları siklofosfamid grubunda daha fazla saptanmış. Relaps oranları ilk 12 aylık süreçte her iki grupta benzerken; 24 aylık takipte MMF grubunda daha yüksek saptanmış⁽⁴⁷⁾. Hastaların tümünün Çinli olması, yani etnik köken farkı ve hastalığın ciddiyetinin daha düşük oranda olması,

başarı oranının yüksek çıkmasına sebep olabilir şeklinde, değerlendirmeler yapılmıştır. Birçok veri, şunu göstermekte ki; Afrika kökenli Amerikalılarda lupus nefriti daha ciddi seyretmekte ve tedaviye yanıt oranı daha düşük olmaktadır. Yüksek doz steroid ve siklofosfamide yanıt vermeyen hastalar, MMF'e yanıt verebilir³⁹.

Methotrexate (Mtx): SLE'da bazı hastalarda; artrit, miyozit, vaskülit, serozit, raş, nefrit varlığında etkin olabileceği bildirilmiştir. Çalışmaların çoğu Mtx'in esas olarak, cilt ve eklem tutulumunda etkin olduğunu göstermiştir. NSAİD, antimalaryal ilaçlar, düşük doz steroid tedavisine yanıt vermeyen, kutanöz ve eklem tutulumu olan, hafif hastalıkta daha çok yeri vardır³⁹. Mtx, hepatotoksite ve sitopeni gibi yan etkiler yapar. Güvenli kullanım için renal fonksiyonlarında, iyi monitörize edilmesi gerekmektedir⁴⁵.

Siklosporin: Özellikle proteinuri gibi, SLE'un bazı klinik durumlarında özellikle faydalıdır. Özellikle membranöz glomerulonefritle yapılan çalışmalar, bu ilaca ilgi uyandırmıştır. Uzun dönem kullanımda siklofosfamid ve azathioprin kadar başarılı değildir⁴⁵.

Akut ciddi SLE'da, sitotoksik ilaçlarla glukokortikoidlerin kombinasyonu, sadece glukokortikoid tedavisine göre, aktif hastalığın kontrolünde, irreversibl doku hasarının önlenmesinde, idame glukokortikoid tedavisinde glukokortikoid ihtiyacının azalmasında, hayatta kalma süresinin uzamasında daha etkindir. Siklofosfamid, azathioprinle daha etkin olmakla birlikte, yan etkisi daha fazladır. Uzun süreli siklofosfamid tedavisinde, alevlenme oranı düşüktür fakat daha yüksek oranda toksisiteye sahiptir. İmmüsupresif tedavinin ideal süresi, hastadan hastaya değişir. Siklofosfamid, azathioprin ve glukokortikoidlerden oluşan üçlü rejim faydalıdır fakat ciddi oranda yan etkiye neden olur. Siklofosfamid veya azathioprinle yanıt alınamayan veya bu ilaçların tolere edilemediği durumlarda, aylık tekrarlanan pulse metilprednizolon, MMF veya siklosporin kullanılabilir. Ciddi lupus nefritinde, MMF başlangıç tedavisi olarak kullanılabilir. Mtx, ciddi hastalıkta etkin değildir. Leflunomid tedavisinde, seçenekler arasında yer almaktadır, fakat henüz bu ilacı önerebilmek için yeterli veri mevcut değildir. Tüm bu tedaviler ve glukokortikoidler ister tek başına, ister sitotoksik ilaçlarla kombine olsun yan etkiler açısından hastaların sık ve yakın monitörize edilmesi gerekmektedir³⁹.

2.1.11. Diğer ve Deneysel Tedavi Seçenekleri

Aferez; TTP, kryoglobulinemi, hiperviskozite sendromu gibi durumlarda kesinlikle kullanılır. Sitotoksik ilaçlar ve steroid tedavisine yanıt vermeyen, ciddi organ tehditi olan hastalarda, klinik olarak endikasyon mevcutsa yapılmalıdır. Gebelikte, antifosfolipid ve Anti-Ro/SSA antikorların uzaklaştırılması için kullanımı, henüz araştırma aşamasındadır. Ciddi organ tutulumu olmayan durumlarda, kullanılmamalıdır⁴⁸. İntravenöz immunglobulin tedavisi de kullanılabilir. Bu tedavi seçeneği, lupusun trombositopenisinde etkindir³⁹, aynı zamanda immun nötropenide de etkindir. İntravenöz immunglobulinin, nonhematolojik tutulumlarda etkinliği net değildir⁽⁴³⁾. Hormonal tedavi olarak Danazol, DHEA kullanılabilir³⁹. Total lenfoid iradiasyon, otolog stem cell transplantasyonu ile birlikte veya tek başına immunablasyon tedavi seçeneklerindendir⁴⁸. Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda diyaliz ve renal transplantasyon uygulanabilir^{3,16}.

Deneysel tedavi yöntemleri olarak, B, T hücresi ve kompleman sistemine yönelik tedaviler mevcuttur. AntiCD20 monoklonal antikor, AntiCD40 ligand (L) monoklonal antikor, CTLA4 immunglobulin (Ig), AntiIL10 monoklonal antikor, AntiBLys monoklonal antikor, AntiC5b monoklonal antikor tedavileri, deneysel tedavilerdir. Anti CD40 ve CD40 ligand (CD40L), B hücre proliferasyonuna neden olur. Anti CD40L ile SLE hastalarında yapılan Faz1 çalışmada, ilaç iyi tolere edilmiş, fakat etkinlik plasebodan farklı olmadığı için, çalışmaya devam edilmemiş. Yapılan çalışmalarda, farelerde CTLA4 Ig ve antiCD40L monoklonal antikorların, birbirlerinin etkilerine aditif etki gösterdiği ve her iki kostimülasyon sinyalinin inhibisyonun, immunsupresif tedavi kullanmaksızın, hastalığın stabil kalmasını sağladığı gözlenmiştir. CTLA4 Ig ve AntiCD40L monoklonal antikorları, tek veya ikili olarak, uzun süreli teropatik etki gösterebilir, fakat daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır. CTLA4 Ig veya CD40 liganda karşı otoantikorlar lupus nefritinin önlenmesinde, fare modellerinde etkindir, fakat insanlar üzerinde etkinliği ispatlanmamıştır. Son zamanlarda yapılan iki klinik çalışma CD40 liganda karşı monoklonal otoantikorlar başarısız bulunmuş, çalışmanın birisinde etkinlik gözlenmemiş diğerinde istenmeyen yan etkiler saptanmış. IL10 geninde polimorfizm SLE ile ilişkilidir yapılan pilot çalışmalar aktif hastalığın IL10'a karşı antikorlarla tedavisinin efektif olabileceğini göstermiştir^{49,50}.

2.1.11. Prognoz

SLE'lu hastaların 2 yıllık sağkalım oranı % 90–95, 5 yıllık sağkalım oranı % 71–80, 10 yıllık sağkalım oranı % 71–80 ve 20 yıllık sağkalım oranı % 63-70'dir. Kötü prognoz (10 yıllık mortalite oranı % 50) nedenleri: tanı anında yüksek serum kreatinin düzeyleri (>1,4 mg/dl), hipertansiyon, nefrotik sendrom (24 saatlik idrarda protein düzeyi>2,6gr), anemi (hemoglobin<12,4gr/dl), hipokomplementemi, hipoalbuminemi³. Afrika kökenli Amerikalılarda, prognoz daha kötüdür. Genel popülasyona göre mortalite oranları, SLE'de artmıştır. Ayrıca kadın cinsiyet, genç yaş diğer kötü prognostik faktörlerdendir⁵¹. Hastaların % 25 kadarında birkaç yıllığına remisyon gözlenebilir fakat bu genellikle kalıcı değildir³. İlk dekatta sistemik hastalık aktivitesi (böbrek hastalığı gibi), infeksiyon, ateroskleroz, tromboembolik olaylar gibi önemli mortalite nedenleridir^{3,51}. Hastalık aktivitesi ile ilişkili, mortalite oranları zamanla azalırken, ateroskleroz ile ilişkili mortalite oranları, azalmamaktadır⁵¹.

2.2. Kompleman Sistemi ve Sistemik Lupus Eritematozus

İmmun sistem innate ve adaptif defans olmak üzere 2 gruba ayrılır. İnate immün sistem infeksiyonlara karşı, fagositozla karakterize nonspesifik bir immün yanıtıdır⁵². İnate immün sistem infeksiyona karşı, ilk bariyerdir⁵³. Kompleman sistemi, vücudun savunmasında innate ve adaptif immunitenin bir parçası olarak çok önemli bir role sahiptir. Kompleman sistemi, ilk olarak 1890'lı yıllarda tanımlanan, 3 aktivasyon yolu içeren ve santral kompleman komponenti C3'de birleşen, proteolitik aktivasyon basamaklarıdır. Klasik kompleman yolunun elemanlarının birçoğunun karşılığı, alternatif kompleman yolu ve lektin yolunda mevcuttur⁵².

Kompleman sistemi; bir grup plazma proteini ve hücresele reseptörler içerir, sırayla aktive olur, konağı mikroorganizmalardan korur, immünkompleks klirensini kolaylaştır ve diğer inflamasyon sistemlerini de etkiler⁵⁴.

Kompleman sistemi üç aktivasyon kaskadına sahiptir⁵⁵:

- 1-Klasik kompleman yolu
- 2-Alternatif kompleman yolu
- 3-Lektin yolu

2.2.1. Klasik Kompleman Yolu

Klasik kompleman yolu antijenin antikoru tanınmasıyla, antijen antikor kompleksiyle başlar. C1q, IgM veya IgG Fc kısmına bağlanır. C1q'da konformasyonel değişiklikler meydana gelir. İki serin proteaz C1r ve C1s aktive olur. Bu proteazlar C2 ve C4 üzerinden etkir, C4bC2b ortaya çıkar. Oluşan bu konvertazla, C3'den C3b meydana gelir. C3b hedefi opsonize ederek, fagositik hücreler tarafından alınmasına neden olur ve membran atak kompleksinin oluşumuna neden olarak, hedef membranın geçirgenliğini artırır^{53,55}.

2.2.2. Alternatif Kompleman Yolu

Alternatif kompleman yolunun aktivasyonu, plazmadaki C3 parçalanma aktivitesi ile meydana gelen, C3b ile olur⁵³. Serumdaki C3b, C2'nin yapısal ve fonksiyonel analogu olan FaktörB ile birleşir. FaktörD'nin etkisiyle FaktörB'den ayrılan Bb ve Ba meydana gelir Alternatif yolun C3 konvertazı olan, C3bBb meydana gelir. Bu properdin B ile stabilize edilir. C3'ü parçalayarak, C3b oluşumuna neden olur. İki C3b kovalent olarak bağlanır, bunlara Bb'nin bağlanmasıyla C5 konvertaz meydana gelir. Her 3 kompleman yolunda olduğu gibi, C5 konvertaz aracılığıyla C5 parçalanır. C6, C7, C8, C9'un katılımıyla, membran atak kompleksi meydana gelir. Hücrelerin, lizisine neden olur. Fakat membran atak kompleksinin, birçok nonlitik etkiside mevcuttur. Bunların en önemlisi, özellikle nöron ve böbrek hücrelerinde gözlenen, sinyal yollarının aktivasyonudur. SLE'da gözlenen geçici olan veya tedavi ile düzeltilen bazı organ disfonksiyonlarının, membran atak kompleksinin bu nonlitik etkilerine bağlı olabileceği saptanmıştır⁵⁵.

2.2.3. Lektin Yolu

Lektinler karbonhidrat bağlayan proteinlerdir^{55,56}. İnate immunité ve romatolojik hastalıklarda önemli rol oynarlar⁵⁵. Mannoz bağlayıcı lektin (MBL) hepatositler tarafından sentezlenen, karbonhidrat bağlayan bir proteindir. Patojenlerdeki tekrarlayan mannozlara veya diğer oligosakkaridlere bağlanır^{52, 57} ve MBL multimerlerinde, konformasyonel değişiklikler meydana gelir⁵⁸.

MBL, akut faz reaktanıdır^{58,59,60} ve inflamatuvar stimulusla üretimi artar⁵⁹. Serum MBL düzeyi 800-1000 ng/ml düzeyindedir⁵⁶. MBL üç benzer polipeptidin, trimerinden oluşur. Moleküler ağırlıkları 32 KD (228 aminoasit) olan üçten altıya kadar trimerler

kombine olur. Bu trimerler kombine olur ve C1q'ya benzeyen, geniş buketsi bir yapı oluşur^{59, 61}. Her polipeptid karbonhidrat tanıyan bölge, boyun bölgesi, kollajen bölgesi ve sisteinden zengin bölge içerir⁵⁹. MBL, C1q homologudur; yani yapısal ve fonksiyonel olarak benzerdir^{1,55,59,61}. Fagositler, plateletler ve endotelyal hücrelerde, aynı reseptörleri paylaşırlar¹. Her ikisinde, aynı protein ailesinden olan kollektinlerdendir^{1,55}. Ana farklılık, MBL karboksi terminalinde, karbonhidrat tanıma bölgesine sahiptir, buna karşın C1q'nun immunglobulin bağlama bölgesi mevcuttur. C1q'nun IgG'nin Fc kısmına bağlanması gibi, MBL şeker yapılarına bağlanarak C1r ve C1s'in benzeri olan, serin proteazların aktivasyonuna neden olur. Bu serin proteazlara mannan ilişkili serin proteazlar denir (Mannan associated serine proteases =MASP). MASP1 ve MASP2 olmak üzere 2 çeşittir ve bunlar C1r ve C1s homologudur⁵⁵.

MBL defekti ile ilişkili ilk vaka 1968'te tanımlanmış. Ciddi dermatit, ishal, antibiyotik ve steroid tedavisine yanıtız ve taze plazma ile düzeltilen fagositöz defekti saptanmıştır⁵³.

Lektin yolu, klasik kompleman yolu ile birçok ortak yön taşır. Bazı küçük farklılık mevcuttur. MBL, aktive yüzeylere, tekrarlayan oligosakkaridlere bağlandıktan sonra, MASP1 ve MASP2 devreye girer⁵⁵. MBL bu serin proteazlarla, fonksiyonel kompleks oluşturur. Bu grup, dört molekülden oluşmaktadır. Bunlar MASP 1, 2, 3 ve serin proteaz aktivitesi olmayan MAP19 (Mannan associated protease19)'dur. MASP2, klasik kompleman yolundaki C1s homologudur. Onun gibi C3b ve membran atak kompleksi oluşumuna neden olur. MASP1 ve MASP2'nin rolü net değildir. MASP1 bağımsız olarak C3 üzerinden etkiyebilir. MASP2 ve MAP19'u kodlayan genler 1. kromozom üzerinde; MASP1 ve MASP3' ü kodlayan genler, 3.kromozom üzerindedir⁵⁸.

MBL, 10. kromozomdaki MBL2 geni tarafından kodlanır⁵⁸. MBL geni kromozom 10q11.2–21 de ve 4 ekzonu mevcuttur¹. Serum MBL konsantrasyonunu etkileyen 5 adet tek nükleotid polimorfizmi mevcuttur⁵⁹. Ekzon1 ve promoter bölgesinde meydana gelen polimorfizmler, düşük MBL düzeyine neden olur. Ekzon1'de Kodon 52, 54, 57 olmak üzere 3 fonksiyonel tek nükleotid polimorfizmi içerir^{1, 21, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 64}. Bu varyant alleller, MBL'de yapısal değişikliklere neden olarak, düşük MBL düzeylerine neden olur¹. Varyant alleler nedeniyle, serum MBL düzeyleri çeşitlilik göstermektedir. Normal allel A olarak isimlendirilir^{21,61,62}. Kodon 54'de

glisinle aspartik asidin yer değiştirmesi sonucu meydana gelen varyant allel B; Kodon 57'de glutamik asidin glisinle yer değiştirmesi sonucu meydana gelen varyant allel C, Kodon 52'deki arjininle sisteinin yer değiştirmesi sonucu meydana gelen varyant allel D olarak isimlendirilir. Bu üç varyant allel, final protein ürününün stabilitesini etkiler. Serum düzeylerinin azalmasına neden olur ve normal proteine göre düşük moleküllü disfonksiyonel mannoz bağlayıcı lektin varyantı meydana gelir⁵⁷. Minor allellerin herhangi birinin olması O olarak isimlendirilir. Minor allellerin kombinasyonu, yani homozigot olması (OO olarak isimlendirilir), neredeyse tama yakın MBL eksikliğine neden olur. MBL2 geninin promoter bölgesinde meydana gelen baz değişimlerinde, serum mannoz bağlayıcı lektin düzeyini etkiler²¹. MBL geninin promoter bölgelerinde -550, -221, +4. pozisyonunda polimorfizmler bildirilmiştir^{1, 57, 60, 62, 64}.

2.2.4. MBL ve İnfeksiyon

MBL, bakteri, virus, fungus, protozoalar gibi birçok mikroorganizma ile etkileşir⁵⁸. Birçok çalışmada; düşük MBL düzeyi ve MBL gen polimorfizmi ile mikrobiyal infeksiyon riskinin arttığı gösterilmiş fakat, kompleman sistemi defekti ile bakteriyel sepsis arasında belirgin ilişki dökümanite edilmemiştir⁶⁵. MBL tarafından opsonize edilen bakterilerin, spektrumu geniştir. Hem gram pozitif, hemde gram negatif bakterileri kapsar. Meningokoklarla yapılan retrospektif iki çalışmada; MBL2 gen mutasyonları ile infeksiyon riski arasında ilişki saptanmış fakat diğer bir çalışmada herhangi bir ilişki gözlenmemiştir⁵⁸. Neisseria meningitidis, staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae gibi patojenlerle infeksiyon; MBL düzeyi düşük olanlarda, hastalığın ciddi seyretmesine neden olabilir. Fakat bu daha çok, immun sistemi baskılanmış hastalarda geçerlidir⁵³.

MBL, HIV1 ve HIV2'nin gp120 zarf proteinlerine bağlanırlar. MBL, virusu opsonize eder ve virusun T lenfositlerine girmesini engelleyebilir. Fakat HIV nötralize edici kapasitesi göreceli olarak azdır. MBL yetersizliği olan, HIV maruziyeti olan kişilerde, infeksiyon riskinin arttığına dair kanıtlar mevcuttur. Verilerde, MBL defekti ve hastalık progresyonu arasında tutarlı bir ilişki saptanmamıştır. MBL'nin influenza A virusüne karşıda aktivitesi mevcuttur. Hem infekte hücrelerin lizisini artırır, hemde virusun infektivitesini kısıtlar. MBL ile influenza infeksiyon riski veya ciddiyeti arasındaki ilişkiyi gösteren, herhangi net bir bulgu yoktur. Bir çalışmada kronik hepatit B infeksiyonu ve kodon 54 mutasyonu olan hastalarda, semptomatik siroz gelişme oranı

yüksek saptanmış. Aynı şekilde spontan bakteriyel peritonit riskide artmıştır. Assit sıvısında, opsoninlerin az olması sonucu peritonit gelişebilir. Dolayısıyla, MBL eksikliğinde peritonit gelişme riski artmıştır. Diğer çalışmalarda; kronik hepatit C enfeksiyonunun progresyonu ve tedaviye yanıt ile MBL ilişkisinin olup olmadığı konusunda çelişkili sonuçlar saptanmıştır⁵⁸. Oluşturulmuş viral enfeksiyon modellerinde farelerde, MBL defekti olanlarda artmış HSV2 enfeksiyon riski saptanmıştır. Yapılan fare çalışmalarında, MBL eksikliği ile *S.aureus*, *P.aeruginosa* ile artmış enfeksiyon riski arasında ilişki saptanmıştır⁵³.

MBL, fungal hücre duvarının major komponenti olan mannanı tanır ve bağlanır. *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*da içeren çeşitli mantarlara bağlanır. Bu özellikle konvansiyel antifungal tedavi ile kontrol altına alınamayan immun sistemi baskılanmış hastalarda önemli rol oynamaktadır⁵⁸.

Birçok çalışmada, Afrika halkında MBL genotiplerinin ve MBL düzeyinin, malarya enfeksiyonu ile ilişkisine bakılmış, fakat yapılan çalışmalarda ya çok zayıf ilişki saptanmış ya da hiç ilişki saptanmamıştır. Ayrıca MBL *acanthamoeba*, *microsporidia*, *cryptosporidia*ya bağlanır. Fakat MBL eksikliğinde, bu organizmalarla artmış enfeksiyon riski açısından bir veri yoktur⁵⁵. MBL, *Leishmania* gibi intraselüler parazitlere karşı da koruyucudur⁶⁶.

2.2.5. MBL ve Romatoid Artrit (RA)

MBL ile RA arasındada ilişki gösterilmiş. MBL'nin IgG' ye bağlandığı ve onun glikolizasyonunu arttırdığı öne sürülmektedir ve bu durum RA'lı hastalarda patogeneze sorumlu olabilir⁵⁹. Düşük MBL düzeyi, RA'da kötü prognozla ilişkilidir. Belkide MBL'nin TNF alfa üzerinde düzenleyici rolü olması, RA patogenezinde, önemli olabileceğini göstermektedir⁵⁶. Bazı klinik çalışmaların sonucu şunu göstermiş ki; OO genotipine sahip olan hastalarda diğerlerine göre, eklemlerde dejenerasyon daha hızlı olmaktadır. MBL genotipleri üzerinde ek çalışmalar yapılırsa, eklem dejenerasyonun daha hızlı olacağı düşünülen hastalara, buna göre tedavi uygun tedaviler düzenlenebilir⁵⁹. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar, enfeksiyöz bazı ajanların (*Ebstein-Barr Virus*, *parvovirus*, *retrovirusler* gibi) RA patogenezinde rol oynayabileceğini göstermiştir. Dolayısıyla MBL eksikliği bu açıdan, RA oluşumuna predispozisyon yaratabilir⁶⁰.

Farklı otoimmün hastalıkların, MBL ile ilişkisi açısından, çeşitli çalışmalar yapılmış. Sjögren sendromu ile yapılan bir çalışmada; belirgin ilişki gözlenmemiş. MBL eksikliğinin tip1 diabetes mellitus gelişiminde, minor risk faktörü olabileceği, bir çalışmada saptanmıştır. SLE'dan farklı olarak OO genotipinin, mikst konnektif doku hastalığında, risk faktörü olmadığı saptanmıştır⁵⁹. Düşük MBL düzeyi, apoptotik keratonositlerin azalmasına neden olarak, dermatomyozit patogenezinde rol oynayabilir⁵⁶.

2.2.6. MBL ve Vasküler Hastalık

MBL, hem otoimmün hastalıklarda, hemde genel popülasyonda vasküler hastalıkla ilişkili olabilir. Doku hasarlanmasına, reperfüzyon ile neden olur. Anti MBL sıçanlara verildiğinde, miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarlanmasına neden olduğu gözlenmiştir. Farelerde yapılan çalışmalarda; MBL ilişkili kompleman aktivasyonu renal iskemi ve reperfüzyon hasarına neden olmuştur. MBL eksikliği ateroskleroz ve koroner arter hastalığına neden olur. MBL OO genotipi olan hastalarda infeksiyon riski artmıştır. Chlamidya Pneumonia infeksiyonu ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olduğu yapılan bazı çalışmalarda saptanmıştır. MBL gen O alleli olan kişilerde Chlamidya pneumonia'ya karşı antikorlar saptanmıştır. Serum MBL eksikliği olan hastalarda ateroskleroza neden olan şey; artmış C.pneumonia infeksiyonu olabilir⁵⁹. SLE'lu hastalarda, arteriyel tromboz ile OO genotipi arasında ilişki saptanmıştır⁵⁷.

2.2.7. MBL ve SLE

Birçok çalışma göstermekteki: MBL defekti ve tek nükleotid polimorfizmi nedeniyle gelişen, düşük MBL düzeyi SLE oluşumuna neden olur. Sekiz çalışmanın metaanalizi göstermekteki; minor allellerin varlığı (B, C, D), SLE oluşum riskini 1,6 oranında arttırmaktadır⁵⁹. Fakat Japonya'dan yapılan 3 çalışmada SLE ile MBL2 genindeki mutasyonlar arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun sebepleri şu şekillerde açıklanabilir. C1q ve MBL apoptotik hücrelere bağlanır ve onların makrofajlar tarafından alınmasını sağlar^{59,63}. Dolayısıyla MBL defekti olan hastalarda, hücre debrislerinin anormal akümüasyonu olur ve bunlar otoantijen olarak rol oynar. MBL DNA'ya bağlanarak onun klirensinde rol oynar. MBL aynı zamanda innate immunitede rol aldığı için, eksikliğinde infeksiyon riski önemli oranda artmıştır. Birçok infeksiyöz etken, SLE patogenezinde rol almaktadır. Bu şekilde SLE riskini arttırabilir. MBL, birçok proteinin karbohidrat kısmına bağlanarak, lektin yolunu aktive ederek,

doku hasarı yapabilir. MBL ve lektin yolundaki defektin, klinik durumu nasıl etkilediği net olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarla gösterilen CH50 ve MBL düzeyinde yüksek oranda korelasyon gözlenmiştir. Buda MBL'nin SLE aktivitesi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. MBL bir akut faz reaktanı olması nedeniyle SLE'da inflamasyon nedeniyle farklı organlarda depolanabilir. Buda serum konsantrasyonunun düşmesine neden olur⁵⁹.

SLE'lu hastalarda, C1q'ya karşı % 30–45 oranında antikor saptanmıştır ve bu antikorların varlığı hipokomplementemi ve glomerulonefrit ile ilişkilendirilmiştir. C1q ve MBL'nin yapısal ve fonksiyonel olarak benzer olması, ayrıca aynı genotipe sahip olmalarına rağmen hastalarda farklı MBL düzeylerinin saptanması MBL'ye karşı antikor olabileceğini düşündürerek, bu konularda araştırmalar yapılmasına sebep olmuştur. SLE'da AntiMBL'nin önemi net olarak bilinmemektedir. Anti-MBL antikorlar; eğer varsa MBL'ye bağlanır ve onun düzeyini düşürür. MBL Anti-MBL kompleksi çeşitli dokularda birikerek o dokularda hasarlanmaya neden olabilir. Bu konuda yapılan çalışmaların bazılarında, MBL düzeyiyle, Anti MBL düzeyi arasında ilişki saptanmışken bazı çalışmalarda belirgin ilişki saptanmamıştır. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda; SLE'da hastalık aktivitesi, malar raş, fotosensitivite, artrit, serozit, renal bozukluk, nörolojik bozukluk, hematolojik bozukluk, ANA. AntiDNA, AntiSm, Anti fosfolipid antikorları ile Anti MBL arasında belirgin ilişki saptanmamıştır⁵⁹.

Birçok çalışma, MBL geni OO genotipi ile SLE arasında ilişki olabileceğini göstermiştir. Fakat mekanizmalar, hala çok net değildir. MBL düzeyi ile SLE oluşumu, progresyonu, komplikasyonları arasındaki ilişki ve klinik pratikte, serum MBL düzeyinin önemi net olarak ortaya konmamıştır. MBL genetik incelemesi daha ümit vericidir fakat düzeyini ölçmek, kullanım kolaylığı açısından daha kolaydır. SLE'lu hastalarda serum MBL düzeylerinin, dalgalanma göstermesinin sebepleri net değildir. MBL ile hastalık ilişkisi net olarak konulursa belki ilerde MBL replasmanı bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkabilir⁵⁹.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji-İmmunoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 63 SLE'lu hasta alındı. Bu hastalar, 1997 ACR sınıflama kriterlerinin 4 ve daha fazlasına sahipti³⁰.

Kontrol grubu olarak, 120 sağlıklı birey alındı. Bu sağlıklı kontrollerin sistemik bir hastalığı, akut veya kronik bir infeksiyon bulgusu yoktu.

SLE'lu hastaların hastalık aktivasyon düzeyini belirlemek için SLEDAI (systemic lupus erythematosus disease activity index) kriterleri kullanıldı³¹. Hastalık aktivite derecesi bu kriterlere göre 5 gruba ayrıldı⁶⁷. Bunlar:

0 puan: İnaktif

1-5 puan: Hafif derecede aktif

6-10 puan: Orta derecede aktif

11-19 puan: Yüksek derecede aktif

20 ve üzeri: Çok yüksek derecede aktif olarak kabul edildi.

Ayrıca hastalar; SLEDAI:0 puan olanlar aktivasyonu olmayan ve SLEDAI>0 puan olanlar aktivasyonu olan grup olmak üzere 2'ye ayrıldı⁶⁸.

SLE'lu hastalarda, tanısal olarak ve hastalık aktivasyonunu saptamak amacıyla, birçok klinik ve laboratuvar parametreye bakıldı.

SLE'lu hastalarda, klinik parametreler olarak fotosensitivite, malar raş, diskoid raş, oral ülser, artrit, serozit, böbrek tutulumu, nöropsikiyatrik tutulum, hematolojik tutulum olup olmadığı araştırıldı.

Hastalarda böbrek tutulumunun varlığının saptanması için, hastalarda esbach yöntemiyle, 24 saatlik idrarda 0,5 gr/gün üzerinde proteinuri olup olmadığına bakıldı. Hastaların, idrar sedimentinde selüler silendirler, eritrosit, lökosit varlığına bakıldı. Hastaların bu ve birçok laboratuvar ve klinik bulguları hastalığın tanısı ile birlikte, aktivasyon derecesinin tesbiti için kullanıldı. Endikasyon konulan olgularda böbrekten biyopsi alındı ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda değerlendirildi ve rapor edildi.

Hastalara hematolojik açıdan hemoglobin, hemotokrit, lökosit, lenfosit ve trombosit sayılarına ve direkt coombs testine bakıldı. Tam kan sayımı Coulter Counter LH-750 (Beckman) otomatik tam kan sayım sistemi ile ölçüldü.

Hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C reaktif protein (CRP) ölçümü yapıldı. C reaktif protein, BNII (Dade Behring) marka cihazla, nefelometrik yöntemle ve eritrosit sedimentasyon hızı, Alifax cihazıyla çalışıldı. Kompleman C3 ve C4 düzeylerine immunoturbidometrik yöntemle, Cobos Integra 800 (Roche) cihazıyla bakıldı.

Hastalarda, klinik, laboratuvar, radyolojik, bulgular ve kültüre dayanılarak enfeksiyon varlığına bakıldı.

SLE'lu hastalarda, ANA ve AntiDNA düzeylerine bakıldı. Serum örneklerinde ANA tesbiti, Hep-2 substratı içeren ticari kit (ASTRA, Italy), AntiDNA tesbitinde ise, Crithidia lucilia substratı içeren kit (Zeus Scientific Inc. NJ, USA) kullanılarak, immonofloresan yöntemle ölçüldü. Değerlendirme kalitatif olarak, floresansın gücüne göre 1+ dan 4+'ya kadar değişen skala ile değerlendirildi. ANA, AntiDNA testinde titrasyon titratör ile yeniden gözden geçirildi.

3.1.1. Serum MBL Düzeylerinin Ölçümü

Serum MBL düzeylerinin ölçümü için, mikroelisa kiti (AntibodyShop, Denmark) kullanıldı.

3.1.2. Çalışma Solüsyonlarının Hazırlanması

Yıkama solusyonu (25X): 30 ml konsantre yıkama solusyonu, 1 litre su içinde dilue edilerek hazırlandı.

3.1.3. Serum Örneklerinin Dilüsyonu

Tüm serum örnekleri, sample dilüent ile, 1/100 oranında sulandırıldı (5µl serum /495µl sample dilüent).

3.1.4. Deneyin Yapılışı

Çalışmaya başlamadan önce, kit buzdolabından alındı ve oda ısısına gelmesi için 30 dk bekletildi.

1-Elisa plağının ilk kuyucuğu (blank) hariç, diğer kuyucuklara 100'er µl kit kalibratörleri, kontrol ve hasta serumları kondu. Plağın üstü kapatıldı.

2-Plak oda ısısında, 1 saat inkübe edildi.

3-İnkübasyondan sonra, semiotomatik elisa yıkayıcısında, bütün kuyucuklar en az 300µl yıkama solusyonu ile 3 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra, plak ters çevrilip, kurutma kağıdı üzerinde çırpılarak kuyucuklardaki sıvı tamamen uzaklaştırıldı.

4-Plaktaki bütün kuyucuklara 8 kanallı bir pipet vasıtasıyla 100'er µl biotinli monoklonal antikor kondu ve plağın üzeri kapatılarak oda ısısında 1 saat inkübe edildi.

5-3. basamakta anlatıldığı şekilde yıkama işlemi yapıldı.

6-Elisa plağının bütün kuyucuklarına, 100'er µl HRP-Streptavidin konjugatı kondu ve plak kapatılarak, oda ısısında 1 saat inkübe edildi.

7-Tekrar yıkama işlemi yapıldı.

8-Bütün kuyucuklara, 100'er µL TMB substrat solusyonu kondu ve oda ısısında 15 dakika inkübe edildi.

9-Reaksiyonu durdurmak için, bütün kuyucuklara 100'er µl Stop solüsyonu ilave edildi.

10-Daha sonra, kalibratörlerin konsantrasyonlarına karşı mikroeliza cihazında (Bio –Tek Instruments INC, Winooski, VT, USA) okunan optik dansite (OD) değerleri kullanılarak, çizilen grafikten örneklerin serum mannoz bağlayıcı lektin düzeyleri ng/ml cinsinden hesaplandı.

3.2. MBL Kodon 54 ve Kodon 57 Mutasyonlarının Belirlenmesi

DNA izolasyonu için, Miller ve arkadaşlarının tuz çöktürme (salting out) yöntemi modifiye edilerek aşağıdaki şekilde uygulandı⁶⁹.

1-Laboratuvara, mor kapaklı tüp içinde gelen, antikoagülanlı kan, yaklaşık 3000 rpm'de 5 dakika satrifüj edildikten sonra, plazması atıldı, geriye kalan kısmı pipetle iyice homojen hale getirildi.

2-1,5 ml'lik bir ependrof tüpe, 900 µl 1X eritrosit lizis buffer ve üzerine, 600 µl plazması uzaklaştırılmış kan ilave edilerek, iyice pipetlendi ve tüp arada bir alt üst edilerek, oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi.

3-7000 rpm'de, 5 dakika santrifüj edildi ve üst sıvı atıldı.

4-Dipte kalan pellet üzerine, 900 µl X lizis buffer kondu ve iyice pipetlenerek pellet dağıtıldı.

5-5000 rpm'de 5 dakika satrifüj edildi ve üst sıvı atıldı.

6-Pellet üzerine, 0,5 ml % 10 SDS ve 10 µl proteinaz K kondu, köpürtmeden iyice pipetlendi.

- 7- 65 °C’de yaklaşık 30 dakika, arada bir alt üst edilerek inkübe edildi.
- 8-Buzdolabında, 3-5 dakika beklettikten sonra, tüpe 200 µl 6M NaCl kondu ve iyice vortekslendi.
- 9-14.000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi.
- 10-Üst sıvı steril bir tüpe alındı ve üzerine 300 µl kloroform/izoamil alkol karışımı (24:1 oranında kloroform: izoamil alkol) konularak vortekslendi.
- 11-14.000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi ve üst sıvı döküldü.
- 12- Üst sıvı steril bir tüpe alındı ve üzerine 1:1 oranında % 100’lük etil alkol eklendi ve tüp altüst edildi. Bu arada, genomik DNA görüldü.
- 13-14.000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi, üst sıvı döküldü.
- 14-Tüpe 1 ml % 70’lik alkol kondu ve birkaç kez altüst edildi.
- 15-14.000 rpm’de 5 dk santrifüj edildi. Ve tüp ters çevrildi, alkol döküldü. (Bu aşamada, DNA’nın kaymamasına dikkat edildi).
- 16-Tüp ters çevrildi, bir kurutma kağıdı üzerine konuldu ve alkolün uzaklaştırılması için yaklaşık 15 dakika bekletildi.
- 17-DNA üzerine, yeterince enjeksiyonluk su kondu, vortekslendi ve kısa bir süre santrifüj edildikten sonra 75-80 °C’de inkübe edildi.
- 18-DNA konsantrasyonu ölçüldükten sonra, elde edilen genomik DNA’lar kullanılıncaya kadar -20 °C’de muhafaza edildi.

3.2.1. MBL Geni Kodon 54 ve 57 Mutasyonlarının PCR-RFLP Tekniği ile Saptanması

MBL geni kodon 54 ve 57 mutasyonlarının belirlenmesi için, Wang ve arkadaşlarının PCR-RFLP yöntemi aşağıda belirtildiği şekilde modifiye edilerek uygulandı⁷⁰.

Bu mutasyonun belirlenmesi için, gerekli primer dizileri (Forward: 5’-AGT CGA CCC AGA TTG TAG GAC AGA-G-3’, Reverse: 5’-AGG ATC CAG GCA GTT TCC TCT GGA AGG-3’) ve restriksiyon enzimleri Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalardan seçilmiştir. Bu primerler ve elde edilen genomik DNA kullanılarak, incelenen bu 2 mutasyon için PCR reaksiyon karışımları Tablo3’de ve amplifikasyon sıcaklıkları ise Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 3. Optimum Amplifikasyonun Gerçekleştirildiği PCR Reaksiyonu Karışımı

Reaksiyon karışımı	Miktar	Final konsantrasyon
10XPCR tamponu	2,5	1X
Magnezyum klorür (25Mm)	2,5	2,5 mM
Forward primer(5pmol)	1	5 pmol
Reverse primer(5pmol)	1	5 pmol
DeoksiNTP mix (25Mm)	0,2	0,2 mM
Tag DNA polimeraz (5U/μl)	0,2	1 U
DNA	1	200-500 ng
Steril bidistile su	16,6	

Tablo 4. MBL Kodon 54 ve 57 Mutasyonları İçin PCR Sıcaklıkları

Reaksiyon Aşaması	Sıcaklık°C	Süre	Döngü sayısı
İlk denatürasyon	94	2 dk	1
Denatürasyon	94	30sn	35
Annealing(primer bağlanması)	58	1dk	
Extension(Zincir uzaması)	72	2dk	
Final extension	72	5dk	1

3.2.2. Amplifikasyon Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz Enzimleri İle Kesilmesi

MBL geni kodon 54 ve 57 mutasyonlarının, belirlenmesi için sırasıyla, Bsh N1 ve MboII restriksiyon enzimleri kullanıldı. Bu enzimlerin, optimum aktivasyon gösterdiği tamponlar sırasıyla, BshN1 için O tamponu, MboII için B tamponudur. Kesim reaksiyonu Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. MBL Geni Kodon 54 ve 57 Mutasyonlarının Kesim Reaksiyonu

Reaksiyon Karışımı	Miktar (µl)
Amplifiye ürün(PCR ürünü)	10
Steril bidistile su	7,5
10X tampon	2
Restriksiyon enzim(10U/µl)	0,5

Her bir mutasyon için, ayrı ayrı hazırlanan kesim reaksiyonu karışımı 37 °C’de bir gece inkübe edildikten sonra, 65 °C’de 20 dk bekletilerek enzim inaktive edildi. Elde edilen 20 µel’lik ürün üzerine 3 µl 5X loading dye (bromfenol blue) ilave edildi ve ürünler % 3’lük agaroz jeline yüklenerek 150 V’da yaklaşık olarak 30 dk elektroforeze tabi tutuldu. Daha sonra, agaroz jeline etidyum bromür ile muamele edildikten sonra DNA fragmanları UV ışık altında değerlendirildi.

MBL geni kodon 54 ve kodon 57 mutasyonlarının tesbitinde kullanılan, primer çiftiyle yapılan amplifikasyon sonucu 349 baz çiftlik (bç) PCR ürünü elde edildi. İlgili restriksiyon enzimleri ile kesim sonucunda kodon 54 için normal (mutasyonsuz) örneklerde 260 ve 89 bç’lik iki bant, heterozigot olanlarda 349, 260 ve 89 bç’lik üç bant, homozigot mutant örneklerde ise 349 bç’lik tek bant gözlemlendi. Kodon 57 mutasyonu için normal örneklerde 349 bç’lik tek bant, sadece bir örnekte ise 349-279 ve 70 bç’lik 3 bant gözlemlendi. Hiç bir örnekte homozigot kodon 57 mutasyonu saptanamadı.

3.3. İstatistik Analiz

Veriler SPSS 14.0 (Statistical Package for Social Science) programı ile, bilgisayar ortamına aktarıldı. Değişkinlerin normal dağılıma uygunluğu, Skapiro Wilks testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde, Mann Whitney U testi, Kruskall Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki Kare veya Fischer’s exact test kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman’s korelasyon testi kullanıldı. Verilerin analizinde SPSS 14.0 (Statistical Package for Social Science) programı kullanıldı ve $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (AD-UD) ve yüzde olarak sunuldu.

4. BULGULAR

Çalışmaya; 63 SLE hastası ve 162 sağlıklı kontrol alındı. Hastaların 9'u erkek 54'ü kadın idi. Yaş ortalaması $33,5 \pm 10,6$ (ortanca değeri:33 (18-58) yıl idi. Tanı yaşı $29,1 \pm 9,8$ (ortanca değeri 27 (14-51)) yıl idi. SLE'lu hastaların, hastalık süreleri ortalaması $58,9 \pm 73,4$ ay ve ortanca değeri 36 (1-300) ay idi. Sağlıklı kontrol grubunun 86'sı erkek, 76'sı kadın idi. Bunların yaş ortalaması $29,3 \pm 8,99$ yıl ve ortanca değeri 27 (16-57) yıl idi. Tüm grupların, demografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	Hasta (n=63)	Kontrol (n=162)
Yaş*	$33,5 \pm 10,6$ 33 (18-58)	$29,3 \pm 8,99$ 27(16-57)
Cinsiyet (E/K)	9/54	86/76
Hastanın Tanı Yaşı*	$29,1 \pm 9,8$ 27 (14-51)	
Hastalık Süresi*	$58,9 \pm 73,4$ 36 (1-300)	

* Ortalama $\pm$ SS, Ortanca(Alt Değer-Üst Değer (AD-UD)) olarak gösterilmiştir.

Çalışmaya; 1997 ACR kriterlerine göre 4 ve daha fazla kritere sahip olan hastalar alındı. SLE'lu hastalar klinik bulgu olarak fotosensitivite, malar raş, diskoid raş, oral ülser, artrit, serozit, böbrek tutulumu, nöropsikiyatrik tutulum ve hematolojik tutulum varlığı açısından değerlendirildi. Hastaların klinik özelliklerinin dağılımı ve ANA, AntidsDNA pozitiflik oranları, Tablo7'de gösterilmiştir:

Tablo 6. Hastaların Klinik Özellikleri ve ANA, Antids DNA Pozitiflik Oranları

KLİNİK ÖZELLİKLER	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
Fotosensitivite	38 (60,3)	25 (39,7)
Malar Raş	41 (65,1)	22 (34,9)
Diskoid Raş	6 (9,5)	57 (90,5)
Oral Ülser	9 (14,3)	54 (85,7)
Artrit	40 (63,5)	23 (36,5)
Serozit	17 (27)	46 (73)
Böbrek Tutulumu	29 (46)	34 (54)
Nörolojik Tutulum	4 (6,3)	59 (93,7)
Hematolojik Tutulum	37 (58,7)	26 (41,3)
ANA	41 (65,1)	22 (34,9)
AntidsDNA	28 (44,4)	35 (55,6)

Çalışmaya alınan SLE'lu hastaların C3, C4, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), serum mannoz bağlayıcı lektin (MBL) düzeyi, hastalık aktivasyon indeksi (SLEDAI) ve 24 saatlik idrarda protein düzeyi (esbach) bakıldı. Tablo 8'de ve SLEDAI, sedimentasyon, CRP, C3, C4 ve MBL düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların SLEDAI, ESR, CRP, C3, C4 Düzeyleri

	Hasta (n:63) Ortalama±SS Ortanca (AD-ÜD)
SLE-DAI	5,9±8,7 2 (0-44)
Esbach(gr/gün)	0,7±1,6 0 (0-10)
ESR (mm/saat)	22,5±18,9 17 (2-79)
CRPmg/L	10,7±11,6 4,5 (3-52)
C3 Düzeyi (mg/dl)	116,18±44,05 121,1 (7,3-194)
C4 Düzeyi(mg/dl)	22,46±15,4 19 (5-100)
MBL Düzeyi (ng/ml)	2404,1±1951,1 2417,9 (0-9865)

Hastalarda, hastalık aktivitesini değerlendirmek için, SLE aktivasyon indeksi olarak SLE-DAI kullanıldı. SLEDAI, Tablo 2’de gösterilmiştir.

SLE’lu hastaların hastalık aktivasyon derecesi 5 grup şeklinde belirtildi. SLE-DAI; 0 puan alan grup inaktif, 1-5 arasında puan alan grup hafif derecede aktif; 6-10 arasında olan grup orta derecede aktif, 11-19 arasında puan alan grup yüksek derecede aktif, 20 ve üzeri puan alan grup çok yüksek derecede aktif olarak değerlendirildi⁶⁷. Hastalar ayrıca SLEDAI skoru 0 olan aktivasyonu hiç olmayan ve skoru 0’ın üzerinde olanlar aktivitesi olan şeklinde 2 grup halinde de sınıflandırıldı⁶⁸. SLE’lu hastaların, hastalık aktivasyon derecesi her 2 şekilde Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların SLE–DAI Ölçeğine Göre Aktivasyon Düzeyleri

	n (%)
İnaktif (0 puan)	26 (41,3)
Aktif (1+)	37 (58,7)
Hafif derecede aktif (1-5 puan)	15 (23,8)
Orta derecede aktivite (6-10 puan)	11 (17,5)
Yüksek derecede aktivite (11-19 puan)	5 (7,9)
Çok yüksek derecede aktivite (20 + puan)	6 (9,5)

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında, MBL2 geni 54. kodonunda mutasyon olup olmadığına bakıldı. Gruplar MBL2 geni 54. kodonunda mutasyon olup (homozigot veya heterozigot), olmamasına göre gruplandırıldı. Kodon 54 mutasyonu olan hastaların 3 (% 1,3)’ü homozigottu. Sağlıklı kontrol grubunda 74 (% 60,7)’ünde mutasyon yok iken; SLE’lu grupta 27 (% 45)’ünde mutasyon saptanmadı. SLE’lu hasta grubunda, MBL geni 54. kodonda 33 kişide yani % 55 oranında mutasyon saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda 48 kişide yani % 39,3 oranında mutasyon saptandı. SLE’lu hasta grubunda, kodon 54 mutasyonu kontrol grubuna göre daha sıklıkla fakat gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırındaydı (p=0,05) OR:1,8 % 95 GA(1,1-3,5). Hasta ve kontrol gruplarında görülen polimorfizm oranları ve sıklığı Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 9. SLE Hastaları ve Sağlıklı Kontrol Grubunda MBL geni 54. Kodondaki mutasyon oranları.

	Kontrol n (%)	Hasta n (%)	OR (% 95 GA) p
Normal	74 (60,7)	27 (45)	
Mutasyon Varlığı	48 (39,3)	33 (55)	1,8 (1.1-3.5) 0,05

OR: Odd Ratio

SLE’lu hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının cinsiyetlerine göre kodon 54 polimorfizmi bakıldı. Kadın ve erkek cinsiyet arasında MBL geni kodon 54 mutasyonu açısından anlamlı fark gözlenmedi. Kadın cinsiyette polimorfizm oranı % 40,3 iken, erkek cinsiyette % 47,6 saptandı (p=0,324). Kadın ve erkekte kodon 54 mutasyonu (homozigot veya heterozigot) dağılımı Tablo11’de gösterilmektedir

SLE’lu hastaların, mevcut klinik bulgularının (fotosensitivite, malar raş, diskoid raş, oral ülser, artrit, serozit, böbrek tutulumu, nöropsikiyatrik tutulum ve hematolojik tutulum) MBL geni 54. kodondaki mutasyon varlığı ile ilişkili olup olmadığına bakıldı. Mevcut klinik bulgularla kodon 54 mutasyonunun varlığı arasında, anlamlı ilişki saptanmadı. Kodon 54 mutasyonu ile klinik bulgular arasındaki ilişki Tablo11’de gösterilmektedir.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda, MBL2 genindeki 57. kodonda mutasyon olup olmadığının bakıldı. Toplam (SLE’lu hastalar ve sağlıklı kontrol) olarak tüm gruplarda 225 bireyde Kodon 57 bölgesindeki mutasyona bakıldı. Tüm gruplar içerisinde, sadece kontrol grubunda 1 kişi, kodon 57 mutasyonu açısından heterozigot saptandı. 63 SLE’lu hastanın tümü normal iken, sağlıklı kontrol grubunda 1 (% 0,6) kişi heterozigottu ve bunun dışındaki sağlıklı kontroller normaldi (p=1).

SLE’lu hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda, serum mannoz bağlayıcı lektin düzeylerine bakıldı. SLE’lu hastalarda, MBL düzeyi ortalaması, 2404,1±1951,1 ng/ml iken, ortanca değeri 2417,9 (0-9865)) ng/ml idi ve sağlıklı kontrol grubunda serum MBL düzeyi ortalaması 3691,51±1738,4 ng/ml iken, ortanca değeri 4371,4 (0-7326)) ng/ml olarak bulundu. SLE’lu hasta grubunda serum MBL düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda farklıydı. Hastalarda MBL düzeyleri daha düşük saptandı.

($p=0,0001$). SLE'lu hastalar ve sağlıklı kontrol gruplarının MBL düzeyleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tüm gruplarda, MBL geni 54. kodondaki mutasyon varlığı ile MBL düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldı. Kodon 54 mutasyonu olmayan grupta, MBL düzeyi ortalaması $3426,37 \pm 1396,1$ ng/ml iken ortanca değeri 3778,6 (0-4848,5) ng/ml idi. Mutasyonu olan grupta, MBL düzeyi ortalaması $2072,5 \pm 2328,71$ ng/ml iken ve ortanca değeri 1329,3 (0-9865) ng/ml olarak saptandı. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının her ikisinde de, MBL geni 54. kodonda mutasyon olanlarda, serum MBL düzeyi daha düşük bulundu ($p=0,0001$). Tablo12'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Cinsiyete ve SLE Hastalarının Klinik Bulgularına Göre Kodon 54 Mutasyonu Dağılımı.

	Kodon 54 Mutasyonu n (%)		OR (% 95 GA) p
	Normal n (%)	Mutasyon var n (%)	
Cinsiyet			
Kadın	46 (59,7)	31 (40,3)	
Erkek	55 (52,4)	50 (47,6)	1,3 (0,7-2,4) 0,324
Fotosensitivite			
Pozitif	16 (42,1)	22 (57,9)	
Negatif	11 (50)	11 (50)	1,4 (0,5-3,9) 0,554
Malar raş			
Pozitif	15 (38,5)	24 (61,5)	
Negatif	12 (57,1)	9 (42,9)	2,1 (0,7-6,3) 0,165
Diskoid raş			
Pozitif	2 (33,3)	4 (66,7)	
Negatif	25 (46,3)	29 (53,7)	1,7 (0,3-10,2) 0,681
Oral Ülser			
Pozitif	6 (66,7)	3 (33,3)	
Negatif	21 (41,2)	30 (58,8)	0,3 (0,1-1,5) 0,156
Artrit			
Pozitif	18 (48,6)	19 (51,4)	
Negatif	9 (39,1)	14 (60,9)	0,7 (0,2-1,9) 0,471
Serozit			
Pozitif	8 (47,1)	9 (52,9)	
Negatif	19 (44,2)	24 (55,8)	0,9 (0,3-2,7) 0,84
Hematolojik Tutulum			
Pozitif	17 (47,2)	19 (52,8)	
Negatif	10 (41,7)	14 (58,3)	0,8 (0,3-2,3) 0,672
Böbrek Tutulum			
Pozitif	14 (48,3)	15 (51,7)	
Negatif	13 (41,9)	18 (58,1)	0,8 (0,3-2,1) 0,622
Nöropsikiyatrik Tutulum			
Pozitif	1 (25)	3 (75)	
Negatif	26 (46,4)	30 (53,6)	0,8 (0,3-2,3) 0,672

SLE hastalarında, hastalık aktivasyonu açısından SLEDAI sıfırın üzerinde olanlar ve SLEDAI=0 olanlar şeklinde gruplandırıldığında hastaların SLEDAI=0 puan olanlarda; serum MBL düzeyi ortalaması 1859±1667,7 ng/ml iken, ortanca değeri 2230,9 (0-4690,1) ng/ml olarak saptandı. Diğer grupta yani SLEDAI'si 0 puanın üzerine olanlarda ise serum MBL düzeyi ortalaması 2762,3±2061,4 ng/ml iken ortanca

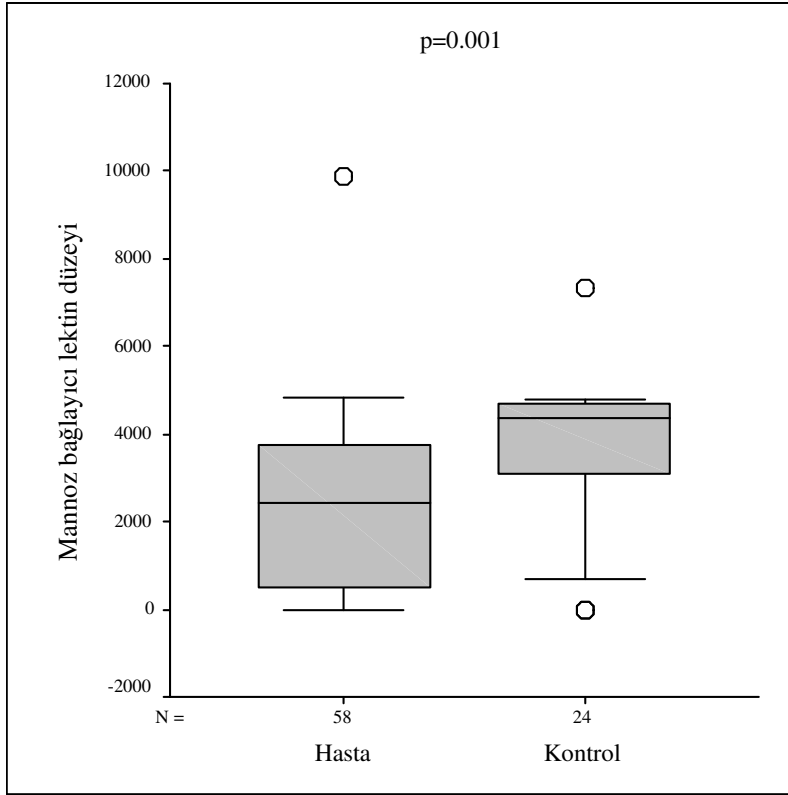
değeri 3118,8 (0-9865) idi. Her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,101).Bu bulgular Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo12. MBL Düzeyleri

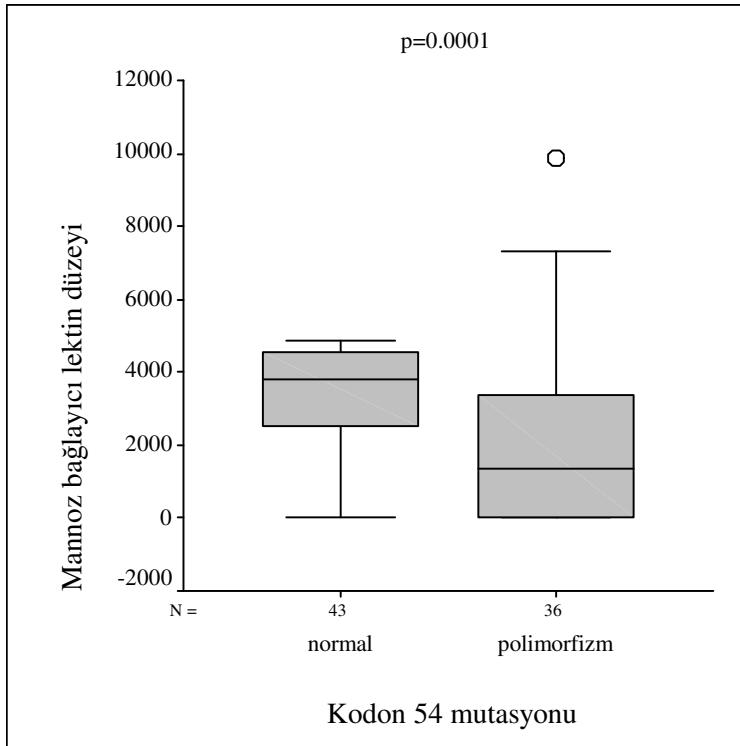
	MBL (ng/ml) Ortalama ±SS Ortanca (AD-UD)	p
Grup Hasta	2404,1±1951,1 2417,9 (0-9865)	0,0001
Kontrol	3691,51±1738,4 4371,4 (0-7326)	
Kodon54 mutasyon Normal	3426,37±1396,1 3778,6 (0-4848,5)	0,0001

Tablo13: MBL Düzeyleri ve Hastalık Aktivasyonu (SLEDAI)

Hastalık Aktivasyonu (SLEDAI)	MBL Düzeyleri Ortalama ±SS Ortanca (AD-UD)	p
SLEDAI=0	1859±1667,7 2230,9 (0-4690,1)	0,101
SLEDAI>0 (1 ve üzeri)	2762,3±2061,4 3118,6 (0-9865)	



Şekil 1. SLE'lu Hastalar İle Sağlıklı Kontrol Grubunun Serum MBL Düzeylerinin Box Plot Grafiği İle Gösterilmesi.



Şekil 2. Kodon 54 Mutasyonu ve MBL Düzeyi Arasındaki İlişkinin Box Plot Grafiği İle Gösterilmesi

SLE’lu hastaların klinik özellikleri (fotosensitivite, malar raş, diskoid raş, oral ülser, artrit, serozit, renal tutulum, hematolojik tutulum, nöropsikiyatrik tutulum) ile serum MBL düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldı fakat anlamlı ilişki gözlenmedi. SLE’lu hastaların serum MBL düzeyleri ile klinik özellikler arasındaki ilişki Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 10. SLE’lu Hastalarının Klinik Özellikleri İle Serum MBL Düzeyleri

KLİNİK ÖZELLİKLER		MBL DÜZEYİ (ng/ml) Ortalama±SS Ortanca (AD-UD)	P
Fotosensitivite	Var	2277,44±1674,53 2396 (0-9865)	0,656
	Yok	2596,85±2337,75 2439,8 (0-4848,5)	
Malar raş	Var	2546,08±2066,62 2543 (0-9865)	0,606
	Yok	2134,35±1728,09 1806,15 (0-4848,5)	
Diskoid raş	Var	1679,17±1534,83 1701,7 (0-3552,3)	0,274
	Yok	2487,75±1988,64 2564,9 (0-9865)	
Oral ülser	Var	2045,97±1841,89 1861,8 (0-4704,7)	0,603
	Yok	2461,4±1979,73 2564,9 (0-9865)	
Artrit	Var	2401,72±1621,8 2564,9 (0-4709,6)	0,652
	Yok	2408,63±2509,62 2302,8 (0-9865)	
Serozit	Var	2722,39±1616,41 2978,5 (0-4848,5)	0,290
	Yok	2293,07±2060,73 2396 (0-9865)	
Böbrek Tutulumu	Var	2345,15±1718,24 3043,15 (0-4848,5)	0,748
	Yok	2378,88±2148,75 2393,75 (0-9865)	
Nöropsikiyatrik Tutulum	Var	855,05±1104,9 551,1 (0-2318)	0,072
	Yok	2518,85±1957,15 2834,25 (0-9865)	
Hematolojik Tutulum	Var	2148,74±2183,05 2214,1 (0-9865)	0,114
	Yok	2741,18±1574,39 3192,1 (0-4848,5)	

SLE’lu hastalardan, klinik, radyolojik, laboratuvar ve kültür ile saptanmış bakteriyel, viral veya mantar enfeksiyonu olanlar ve enfeksiyonu olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastalarda serum MBL düzeyi ve MBL geni 54. kodondaki

mutasyon varlığı ile infeksiyon varlığı arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. Hastalarda serum MBL düzeyi ile infeksiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,53$). Mutasyonu olan ve olmayan bireylerde, infeksiyon varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,567$). Ayrıca hastaların SLE tanısı aldıktan sonra en az bir major infeksiyon ve/veya çok sayıda minör infeksiyon geçirenlerle geçirmeyen bireylerin, kodon 54 mutasyonu ve serum MBL düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldı ve anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmaya alınan hastaların, 5'i (% 7,9'u) ilaç kullanmıyordu. 17'si (% 36,5'i) kortikosteroid, 23'ü (% 27'si) kortikosteroidle birlikte bir başka immünosüpresif ilaç (siklofosfamid veya azathioprine), 8'i (% 12,7'si) klorokin, 10'u (% 15,9'u) klorokin ve kortikosteroid kullanmaktaydı. Hastalarda kullanılan immünosüpresif ilaçların infeksiyon oluşum riskini etkileyebileceğini düşünerek kullanılan ilaçlara bağlı olarak infeksiyon riskinin artıp artmadığını değerlendirdik. İmmünosüpresif ilaç ve steroid tedavisi alan hastalarda infeksiyon varlığı ve infeksiyon öyküsü arasında ilişki saptamadık. Hastaların kullandıkları ilaçlarla infeksiyon ilişkisi Tablo15'de gösterilmiştir. İnfeksiyonu olan ve olmayan hastaların serum MBL düzeyleri ve MBL geni kodon 54 mutasyonu varlığı Tablo16'da gösterilmiştir. İnfeksiyona öyküsü olan ve olmayan hastaların serum MBL düzeyleri ve MBL geni kodon 54 mutasyonu varlığı Tablo17'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Kullandıkları İlaçlar ve İnfeksiyon Durumu

	İmmünosüpresif+steroid	Steroid	Steroid+ Klorokin	Klorokin	İlaçsız	p
İnfeksiyon Var n (%)	7 (41,2)	4 (23,5)	0	3 (17,6)	3 (17,6)	
Yok n (%)	16 (34,8)	13 (28,5)	10 (21,7)	5 (10,9)	2 (4,3)	0,1
Öyküsü Var n (%)	7 (38,9)	5 (27,8)	2 (17,8)	2 (11,1)	2 (11,1)	
Yok n (%)	16 (35,6)	12 (26,7)	8 (11,1)	6 (13,3)	3 (6,7)	0,9

Tablo 12. İnfeksiyon Olan ve Olmayan SLE’lu Hastalarda MBL Düzeyi ve Kodon 54 Mutasyonu

	İnfeksiyon		<i>OR (% 95 GA) p</i>
	Var	Yok	
Kodon 54 mutasyonu Var n (%)	8 (% 47,1)	25 (% 58,1)	
Yok n (%)	9 (% 52,9)	18 (% 41,9)	1,56 (0,5-4,8) 0,567
MBL düzeyi (ng/ml)			
Ortalama±SS Ortanca (AD-UD)	2118,26±1637,11 2222,5 (0-4848,5)	2512,99±2065,85 2834,25 (0-9865)	0,53

Tablo 13. İnfeksiyon Öyküsü Olan ve Olmayan SLE’lu Hastalarda MBL Düzeyi ve Kodon 54 Mutasyonu

	İnfeksiyon Öyküsü		<i>OR (% 95 GA) p</i>
	Var	Yok	
Kodon 54 mutasyonu Var n (%)	8 (% 47,1)	25 (% 58,1)	
Yok n (%)	9 (% 52,9)	18 (% 41,9)	1,56 (0,5-4,8) 0,567
MBL düzeyi (ng/ml)			
Ortalama±SS Ortanca (AD-UD)	3270,62±2180,06 3442,5 (0-9865)	2044,81±1752,75 2214,1 (0-4729)	0,53

Hastaların tanı yaşı, hastalık süresi, hastalık aktivasyonu (SLEDAI), proteinüri, ESR, CRP, C3, C4 düzeyi ile MBL düzeyi arasında Spearman’s rho testiyle korelasyona bakıldı ve korelasyon bulunmadı. Tablo18’de ESR, CRP, C3, C4, proteinuri, düzeyleri SLEDAI skoru ile serum MBL düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları (r) gösterilmiştir.

Tablo 14. Serum MBL Düzeyleri ile ESR, CRP, SLEDAI, Proteinuri Arasındaki Korelasyon

	Tanı yaş	Hastalık Süresi	DAI	Protei nuri	ESR	CRP	C3	C4	MBL
r									
p									
Hastanın yaşı	0,84*	0,37*	-0,29*	-0,09	0,01	0,14	0,13	0,11	-0,06
Tanı Yaşı		-0,05	-0,17	0,01	-0,02	0,23	-0,04	0,06	-0,01
Hastalık Süresi			-0,21	-0,15	0,11	-0,09	0,16	0,14	0,06
SLEDAI				0,634	0,01	0,22	-0,38*	-0,28*	0,13
Proteinuri					-0,02	0,28*	-0,09	-0,13	0,07
ESR						0,26*	0,06	0,01	0,10
CRP							-0,07	0,06	0,05
C3								0,69*	-0,03
C4									0,15

*p<0.05

5. TARTIŞMA

SLE; etyolojisi tam olarak bilinmeyen, klasik, otoimmün bir hastalıktır. Vücuttaki herhangi bir organı etkileyebilir; çok geniş çeşitliliğe sahip, klinik ve immunolojik bulgularla karşımıza çıkabilir⁷¹.

Hastalığın etyopatogenezinde, genetik, çevresel ve hormonal faktörler sorumlu tutulmaktadır⁷¹. SLE; tek gen ile değil, multipl genin kombinasyonu ile kalıtım sonrası ortaya çıkar⁷². Özellikle, farklı kompleman komponentleri ve kompleman reseptörlerini kodlayan çeşitli lokuslara sahip birçok gen, SLE gelişimine neden olmaktadır^{72,73}. Özellikle, klasik kompleman yolunun, erken komponentlerindeki (C1q, C1r, C1s, C2, C4) defektler, SLE etyopatogenezinde, önemli role sahiptir ve SLE oluşumunda, çok güçlü bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır⁷⁴. Hatta, C1q ile SLE arasında, nerdeyse % 100'e varan ilişki saptanmıştır⁷².

Mannoz bağlayıcı lektin (MBL); yapısal ve fonksiyonel olarak C1q'ya çok benzemektedir¹. MBL, karaciğerden sentezlenen bir serum proteindir. Çeşitli mikroorganizmalara⁷⁵, apoptotik ve nekrotik hücrelere^{8,76,77}, nükleik asitlere⁷⁸, fosfolipidlere⁷⁹, agalaktolize IgG⁸⁰, ve Ig A'ya⁸¹ bağlanır. MBL, C1q gibi, selüler debris, apoptotik hücreler, immün komplekslerin klirensini sağlar^{8,76,77,82}. MBL, membran ilişkili serin proteazlar (MASPs) aracılığıyla, kompleman sistemini aktive eder. Kompleman sistemi, immün kompleksler ve apoptotik debrislerin, karaciğer ve dalaktan klirensini sağlar. Bunların klirensinin bozulması sonucu birikimi, SLE'de otoimmünite ve inflamasyondan sorumludur⁸³. Yapılan araştırmalarda MBL'nin, DNA'ya bağlandığı ve DNA klirensini sağladığı, gözlenmiştir⁷⁸.

MBL, innate immunitede önemli rol oynar. SLE gelişiminde, enfeksiyonun da rol oynadığı bilinmektedir. Dolayısıyla, MBL eksikliğinde enfeksiyon riskinin artabileceği ve bu şekilde de SLE gelişim riskinin artabileceği belirtilmiş, fakat bu tam olarak kanıtlanmamıştır⁵⁹.

Yapılan çalışmalarda, MBL defekti olan farelerde apoptotik hücrelerin klirensi, bozulmuştur⁸³. C1q veya MBL eksiklikleri yapılan birçok çalışma ile hem hayvan modellerinde hemde insanlarda, otoimmüniteye neden olmaktadır^{82,84}. MBL aynı zamanda, bu hastalıklarda dokularda birikerek de doku hasarının gelişmesinde önemli

bir role sahip olduğu ileri sür÷lmüştür. Böylelikle MBL, otoimmün hastalıkların gelişmesinde çift yönlü bir etkiye sahiptir⁵⁹.

MBL geni, kromozom 10q11.2-21 üzerindedir ve 4 ekzon içerir⁸⁵. MBL geninde 3 adet tek nükleotid polimorfizmi gösterilmiştir. MBL eksiklikleri, genellikle bu MBL2 geni ekzon1 bölgesindeki, Kodon 52, 54, 57 olmak üzere 3 kodonda meydana gelen nokta mutasyonları sonucunda oluşmaktadır ve bunlar D, B, C allelleri olarak adlandırılır. Mutasyona uğramamış normal allel, A olarak adlandırılmaktadır^{86,87}. Allellerden birisinde bu mutasyonlardan herhangi birisinin mevcudiyeti, O olarak adlandırılır. Eğer homozigotsa veya farklı 2 kodon için heterozigotsa, O/O olarak belirtilir⁵⁸. Gelişen bu 3 nokta mutasyonu, MBL'nin üçlü heliks formasyonunu ve oligomerizasyonunu bozar^{86,87}.

MBL2 geninin promoter bölgesinde, -550.(H/L allel), -221.(X/Y allel) ve +4. (P/Q allel) pozisyonlarında da, polimorfizm gelişebilir^{86,87}.

Dolayısıyla, aynen erken kompleman komponentlerindeki defektlerde olduğu gibi, MBL'de gelişen defektlerde SLE oluşumuna predispozisyon yaratmaktadır. Burdan yola çıkılarak, SLE oluşumu ile kuvvetli oranda ilişki gösteren, C1q'nun, homologu olan MBL eksikliğinde SLE oluşum riski olabileceği düşünülmüş ve bu konuda farklı ülkelerde birçok çalışma yapılmıştır⁷¹.

Yapılan farklı çalışmalarda; MBL2 geni ekzon 1'deki kodon 52, 54, 57 ve promoter bölgesinde -550 ve -221. pozisyonlardaki mutasyonlar ile, SLE oluşum riski arasındaki ilişkiye bakılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir^{1,16,17,19,20-27,62,71,88-91}.

Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda, SLE hastalarında, MBL mutant genin arttığı gösterilmiştir⁸⁸⁻⁹⁰. Daha sonra yapılan 3 seride de, benzer sonuçlar saptanmıştır^{62,85,92}.

Horiuchi ve arkadaşları tarafından, yapılan çalışmada, MBL geninde kodon 52, 54, 57'deki, mutasyonlara bakılmış. 49 sağlıklı Japon bireyini içeren, çalışma grubunda, kodon 54'te mutasyon saptanırken, diğer 2 çok bilinen mutasyon (kodon 52 ve 57'deki) saptanmamıştır. Aynı zamanda bu çalışmada, 105 sağlıklı Japon birey, 95 SLE'lu, 59 RA'lı hastada da kodon 54 mutasyonuna bakılmış ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış (p=0,233, p=0,226 ve p=0,178). ve bu üç grupta MBL geninde kodon 52, 57 mutasyonlarını da bakılmış fakat herhangi bir mutasyona rastlanmamış⁹².

Bizim çalışmamızda, SLE'lu hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında, MBL geninde kodon 54 ve kodon 57 mutasyonlarına bakıldı. Horiuchi ve arkadaşlarının, yaptığı çalışmaya benzer şekilde, 54. kodondaki mutasyon daha ön plana çıkarken, 57. kodondaki mutasyon kontrol grubunda sadece 1 kişide saptandı, onun dışında tüm bireylerde mutasyon gözlenmedi. Dolayısıyla kodon 54 mutasyonu, hasta ve kontrol gruplarında, kodon 57 mutasyonuna göre, daha sıklıkla saptandı. SLE'lu hastaların, % 55'inde kodon 54'de mutasyon varken, % 45'i normaldi. Sağlıklı kontrol grubunda, bireylerin, % 60,7'si normalken, % 39,3'ünde mutasyon saptandı. Kodon 54 mutasyonu, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, SLE hastalarında artmış olarak bulundu fakat gruplar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlılık sınırındaydı. ($p=0,05$ OR:1,8 (% 95 GA: 1,1-3,5))

MBL geni, yapısal domaininde yer alan tek nükleotid mutasyonları, farklı toplumlarda farklı sıklıkta saptanmıştır. Kodon 54 mutasyonu (B alleli), Avrupalı (Allel sıklığı 0,24-0,29) ve Asyalılarda (Allel sıklığı 0,11-0,22) sıklıkla, D alleli ise, Avrupalı ve Afrikalılarda sık saptanmıştır⁹³.

Biz de çalışmamızda kodon 54 mutasyonunu, kodon 57 mutasyonundan daha sık saptadık. Fakat kodon 52'deki mutasyona bakmadık. Dolayısıyla daha önce Avrupa ve Asya kökenli bireylerde yapılan çalışmalara benzer şekilde kodon 57 mutasyonu ile karşılaştırıldığında, kodon 54 mutasyonu daha sık saptadık.

Davies ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 50 İspanyol SLE'lu hastada, kodon 54 mutasyona bakılmış. SLE'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre kodon 54 mutasyonu açısından fark olup olmadığı değerlendirilmiş. SLE'lu hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla olduğu gözlenmiştir⁹¹.

Yine benzer şekilde; Lis G ve arkadaşları tarafından, 40 SLE'lu hasta ve 30 sağlıklı kontrolde yapılan çalışmada, MBL geni ekzon 1 bölgesinde, kodon 54'deki mutasyon oranlarının, SLE hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmış (SLE grubunda % 37,1 iken kontrol grubunda % 13,3 $p=0,049$)⁹⁴.

Sullivan ve arkadaşları tarafından, Kafkas kökenli ve Afrika kökenli Amerikalı, hasta ve kontrol gruplarında Allel B ve C sıklığına bakılmış. Kafkas kökenli grupta, yapılan analizde B alleli, Afrika kökenli Amerikalılarda C alleli sıklığı SLE'lu hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuş ($p<0,0001$ ve $p:0,0157$)²⁰. Yine aynı çalışmacının daha önce 82 zenci SLE hastası ve coğrafik olarak

eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunda alleller B, C, L, X için her 2 grupta anlamlı fark saptanmış ve bu allellerin SLE için risk olabileceği sonucuna varılmıştır ($p<0,05$) ve mutasyonu olanlarda daha düşük MBL düzeyi saptanmış⁹⁰. Bizim hastalarımızda da B alleli için artış gözlenirken, C alleli hastaların hiçbirinde gözlenmemiştir.

Fakat buna karşın, İngilterede yine Davies ve arkadaşlarının 102 SLE'lu hastada ve Hong Kong'da Lau ve arkadaşlarının 111 Çinli SLE'lu hastada yaptıkları çalışmalarda, SLE'lu hastalarda Kodon 54'deki mutasyon oranında kontrol grubuna göre hafif derecede artış gözlenirse de, bizim çalışmamızda olduğu gibi, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya konulamamış (SLE grubunda $p=0,25$ iken, kontrol grubunda $p=0,19$. ve diğer çalışmada SLE grubunda, $p=0,17$ iken kontrol grubunda $p=0,11$)^{88,89}.

Yine Garcia-Laorden ve arkadaşları tarafından 2003 yılında, İspanya Kanarya adalarındaki SLE'lu bayanlarda yapılan çalışmada; MBL defekti ile hastalık oluşumu arasında ilişki saptanmamış⁹⁵.

Garred ve arkadaşları tarafından, yapılan sekiz çalışmanın metaanalizinde, MBL gen allellerinin (B, C, D) varlığında, SLE oluşum riskinin, 1,6 kat arttığı, saptanmıştır. MBL gen alleleri açısından farklı popülasyonlara bakıldığında, sıklığının % 1 ile % 30 oranında değiştiği gözlenmiştir⁷¹.

Lee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 96 Avrupa kökenli Amerikalı SLE hastası ve buna karşın benzer özellikler gösteren, 96 sağlıklı kontrol grubu (kohort1) ve yine 285 Alman SLE hastası ve yine benzer özellikler gösteren 200 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmış (kohort 2). MBL geninde, 5 temel varyant bakılmış (Mutasyonlar: kodon 54'de Allel B, kodon 57'de Allel C, kodon 52'de Allel D ve promoter bölgesinde yer alan -550'inci pozisyonundaki allel L ve -221'inci pozisyonundaki allel X). Ayrıca bunlara ek olarak, SLE ve MBL ilişkisine bakılmış olan 15 çalışmanın metaanalizi yapılmış. Bu analiz sonucunda SLE oluşumu ile allel B arasında anlamlı ilişki saptanmış ($p<0,01$ OR:1,4 (% 95 GA 1,221-1,608). Bu ilişki, araştırmaya alınan tüm popülasyonlarda gözlenmiş¹. Bu çalışmanın, özellikleri, tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 15. Metaanalize Alınan Çalışmaların Karakteristik Özellikleri

Çalışmacı/yıl	Çalışmaya alınan popülasyonu n etnik kökeni	Çalışma Popülasyonu		Bakılan polimorfizmler	Sonuç	Kaynak No
		SLE	Kontrol Grubu			
Lee ve ark 2005	Kafkasya kökenli kohort1	96	96	Allel B ve C Genotip A/O	İlişki yok	1
Lee ve ark 2005	Kafkasya kökenli kohort2	285	200	Allel B ve C genotip A/O	İlişki yok	1
Garcia Laorden ve ark 2003	Kafkas kökenli	89	188	Genotip A/O	İlişki yok	95
Sullivan ve ark 2003	Kafkas kökenli	75	155	Allel B ve C	Allel C için p<0,001	96
Villarreal ve ark 2001	Kafkas kökenli	125	138	Alleller X ve L: Haplotip L/X+L/Y	OR 1,9 p:0,039 L alleli için	97
Garred ve ark. 1999	Kafkas kökenli	91	250	Genotip A/O	İlişki yok	62
Carthy ve ark. 1997	Kafkas kökenli	41	59	Allel B	OR 1,9, p:0,038 Allel B için	98
Davies ve ark. 1995	Kafkas kökenli	102	136	Allel B	İlişki yok	88
Takashi ve ark. 2005	Asya kökenli	147	160	Allel B	P:0,029 A/A+A/B karşı B/B için	99
Huang ve ark. 2003	Asya kökenli	41	111	Allel B,L,X haplotip L/X+L/Y	RR 2,79,p:0,03 L/X için	100
Tsutsumi ve ark. 2001	Asya kökenli	157	129	Allel B	P:0,043 A/A+A/B karşı B/B için	101
Horiuchi ve ark. 2000	Asya kökenli	95	105	Allel B	İlişki yok	92
Ip ve ark. 1998	Asya kökenli	112	110	Alleller L ve X Haplotip L/X+L/Y	OR 1,79, p:0,019 L/X için	102
Lau ve ark. 1996	Asya kökenli	111	123	Allel B	İlişki yok	89
Sullivan ve ark. 2003	Afrika kökenli	85	57	Allel B ve C	p:0,0157 Allel B için	96
Davies ve ark.	Afrika kökenli	50	87	Allel B ve C	İlişki yok	103
Sullivan ve ark. 1996	Afrika kökenli	92	86	Allel B,C,L ve X haplotip L/X+L/Y	RR 1.87 ,2,69,1.08, ve 1.55 p<0,05 Sırayla B,C,L ve X için	90

SLE’da major organ tutulumları, özellikle böbrek ve santral sinir sistemi tutulumunun, SLE’un prognozunda en önemli faktörlerden birisi olduğu bilinmektedir⁷¹. Dolayısıyla SLE’lu hastalarda görülen çeşitli klinik durumlarla, serum MBL düzeyi ve MBL geni 54. kodondaki mutasyon varlığı arasında ilişki olup olmadığı, çeşitli araştırmacılar tarafından araştırılmış.

Takashi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 147 Japon SLE hastasında, öncelikle SLE oluşumu ile kodon 54 mutasyonu arasındaki ilişki incelenmiş. Yapılan çalışmada, 9 hastanın MBL geninde, 54. kodonda homozigot (O/O) mutasyon saptanmış. B alleli için homozigot olan hastaların sayısı kontrol grubuna göre anlamlı oranda artmış olarak bulunmuş ($p=0,0294$). Yine bu çalışmada, hastalığın klinik özellikleri ile MBL genotipleri arasında ilişkiye bakılmış. Klinik özellikler, serolojik ve immunolojik ölçümler açısından bakıldığında, her 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamış. Dolayısıyla, bu genotiplerin, hastalık karakteristikleri ile ilişkisi olmadığı sonucuna varılmış. B alleli olan SLE’lu hastalarda, tanı konulan yaş daha genç olmakla birlikte, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış ($p=0,0681$)⁶¹.

Garred ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 99 SLE hastasının 1982 SLE ACR kriterlerine göre dört ve üzeri kriteri taşıyanlar, SLE tanısı olarak ve 4’ün altında kritere sahip olan hastalar inkomplet SLE olarak değerlendirilmiş. 250 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışmaya alınmış MBL geni kodon 54 mutasyonuna bakılmış. Çalışmaya alınan hastaların 77’si 1982 ACR kriterlerinin 4 ve daha fazlasına sahipken, 22’si 4’ün altında kritere sahipmiş. 99 hastanın 51 (% 51,1)’inde genotip A/A, 44 (% 44,4)’ünde genotip A/O, ve 4 kişide genotip O/O mevcutmuş. SLE hastalarında O genotipi taşıyanlardan (AO veya O/O) 4 ve üzeri kritere sahip olan grupta, kontrol grubuna göre anlamlı fark mevcutken ($p=0,02$ OR:1,8 % 95 GA:1,1-3,1), inkomplet SLE grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlenmemiş ($p=0,99$ OR:1, % 95 GA:0,4-2,3). Yani MBL geni 54. kodondaki mutasyonun varlığının (homozigot veya heterozigot), SLE oluşumuyla ilişkili olabileceği sonucuna varılmış. SLE’lu hastaların, cinsiyet, tanı yaşı ve hastalık süresi gibi özellikleri için varyant allelere sahip olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında gruplar arasında herhangi bir fark saptanmamış (sırasıyla $p=0,99$, $p=0,14$, $p=0,95$). Fakat buna karşın ilk SLE semptomunun ortaya çıkmasından, hastalık tanısı alana kadar geçen süre SLE tanısına sahip olan grupta daha kısa olarak bulunmuş ($p=0,04$). 2 yıllık takip periyodunda, varyant alleleri taşıyan hastalarda,

eritrosit sedimantasyon hızı ve SLE hastalık aktivitesi (SLE-DAI) daha yüksek saptanmış ($p=0,04$ ve $p=0,02$). Ayrıca, bu çalışmada 99 SLE hastasından A/A genotipine (normal allel) sahip olanlarla, A/O veya O/O genotipine (varyant alleller) sahip olanlar arasında, klinik özellikler, ANA ve antidsDNA pozitifliği açısından fark olup olmadığına bakılmış. Klinik özellikler olarak, malar raş, diskoid lupus, fotosensitivite, oral ülserler, artrit, serozit, renal bozukluk, nörolojik bozukluk, hematolojik bozukluk açısından karşılaştırıldığında, MBL varyant allelelere sahip olanlarla normal olanlar arasında anlamlı fark gözlenmemiş (sırasıyla $p=0,68$, $p=0,55$, $p=0,68$, $p=0,79$, $p=0,42$, $p=0,86$, $p=0,51$, $p=0,73$, $p=0,1$). Anti-dsDNA ve ANA pozitifliği açısından her 2 grup arasında fark saptanmamış ($p=0,57$, $p=1$)⁷¹.

Bizim çalışmamızda, hasta ve kontrol gruplarında, cinsiyet farkı ile MBL genindeki kodon 54 mutasyonu ilişkisine bakıldı. Kadınların % 59,7'si normal % 40,3'ünde MBL geni kodon 54'te mutasyon (homozigot veya heterozigot) saptandı. Erkeklerde normal olanların oranı % 52,4 iken, MBL geni kodon 54'te mutasyon (homozigot veya heterozigot) olanlar % 47,6 oranındaydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,324$).

Bizde çalışmamızda, MBL geni 54. kodonda mutasyona sahip olan SLE'lu hastaların klinik özellikleri (fotosensitivite, malar raş, diskoid raş, oral ülser, artrit, serozit, hematolojik tutulum, böbrek tutulumu, nöropsikiyatrik tutulum) ile mutasyonu olmayan hastaların klinik özelliklerini karşılaştırdık gruplar arasında anlamlı fark saptayamadık (fotosensitivite için $p=0,554$, malar raş $p=0,165$, diskoid raş için $p=0,681$, oral ülser için $p=0,156$, artrit için $p=0,471$, serozit için $p=0,84$, hematolojik tutulum için $p=0,672$, böbrek tutulumu için $p=0,622$, nöropsikiyatrik tutulum için $p=0,672$).

Aslında, lupus nefritindeki organ hasarında, kompleman aktivasyonu önemli rol oynar. Trouw ve arkadaşları tarafından, fare modellerinde klasik ve alternatif kompleman komponentlerinin olduğu gibi lektin yolunun da önemli yere sahip olduğu saptanmış. Hayvan modellerinde, böbrekte aynı lokalizasyonda C1q ve Ig G birikimi gibi MBL'nin biriktiği gösterilmiş. Bu depozisyonun saptandığı farelerde, MBL'nin böbrekte birikmesi nedeniyle serumda MBL düzeyi düşük saptanmış. MBL'nin böbrekte birikimi C3'e benzer paterndeymiş¹⁰⁴.

Biz hastalarımızın farklı klinik özellikleri ile serum MBL düzeylerini karşılaştırdık. Renal tutulumu olan bireylerde, serum MBL düzeyi ortalaması

2345,15±1718,24 iken, ortanca değeri 3043,15 (0-4848,5) idi. Böbrek tutulumu olmayan bireylerde serum MBL düzeyi ortalaması 2378,88±2148,75 iken, ortanca değeri 2393,75 (0-9865) olarak saptadık. Yani MBL düzeyi açısından bakıldığında, böbrek tutulumu olan bireylerde Trouw ve arkadaşları tarafından belirtilen hipotez ışığında, MBL'nin böbrekte birikmesi sonucunda serum düzeylerinde daha çok düşüş gözlenmesi beklenirken bizim hastalarımızda MBL düzeyleri, böbrek tutulumu olanlarda olmayanlara göre daha düşük saptanmadı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,748$).

Fotosensitivite, malar raş, diskoid raş, oral ülser, artrit, serozit, nöropsikiyatrik tutulum, hematolojik tutulum gibi klinik özellikler ile serum MBL düzeyleri karşılaştırıldı ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmaya aldığımız hastaların, serum MBL düzeyleri ile, hastalık aktivasyon derecesi arasında korelasyon olup olmadığına baktık, fakat anlamlı korelasyon saptamadık.

Bizim çalışmamız ışığında serum MBL düzeyinin hastalık aktivasyonunu göstermekte kullanılabilecek bir markır olmadığı söylenebilir, tabiki bu yorumu yapabilmek için çok daha geniş çaplı araştırmalara gerek vardır. Ayrıca diğer laboratuvar parametrelerinden, proteinüri, kompleman C3, C4 düzeyleri, ANA ve antiDNA pozitifliği ile serum MBL düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığına baktık ve korelasyon saptamadık.

Takahashi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise CH50 düzeyi ile SLE arasında zayıf fakat önemli bir ilişki saptanmış⁸⁴. Dolayısıyla serum MBL düzeylerinin, hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği konusunda bir ipucu olabileceği belirtilmiş⁶¹.

MBL karaciğerden sentezlenen, bir akut faz proteindir⁵⁸ ve daha önce belirtildiği gibi MBL geninin ekzon 1 ve promoter bölgesinde meydana gelen polimorfizmler nedeniyle, MBL düzeyinde düşüklük gözlenir¹. MBL geninin yapısal domaininin heterozigot mutasyonlarında MBL düzeyi düşük saptanırken; homozigot mutasyonlarda çok daha düşük hatta ölçülemez düzeyde serum MBL düzeyine neden olmaktadır⁽⁹⁹⁾. Bu mutasyon sonucunda oluşan mutant proteinin artmış degradasyonu sonucu serum MBL düzeyi düşük saptanır^{105,106}.

MBL genindeki polimorfizmler sonucunda meydana gelen varyant alleller, MBL temel unitinde yapısal değişikliklere neden olarak düşük molekül ağırlıklı protein

üretimine ve düşük serum MBL düzeyine neden olur^{1,66,107,108}. Yapılan bazı çalışmalarda promoter -550 allel L ve -221 allel X varyantlarının da, düşük MBL düzeyleri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir^{86,109}. Varyant allerden dolayı, serum MBL düzeyi çok geniş varyasyonlar göstermektedir⁶².

MBL geni varyant allelleri sonucu meydana gelen düşük MBL düzeyi nedeniyle SLE oluşumuna neden olabileceği birçok çalışmayla gösterilmiş^{71,88,90,91,102} ve daha önce bahsedilen mutasyonlar düşük MBL düzeyine neden olmaktadır⁶⁴.

MBL eksikliği ile SLE oluşumu arasında ilişki şu şekilde açıklanabilir. Öncelikle MBL, apoptotik hücrelere bağlanarak makrofajlar tarafından alınmasını sağlar. MBL eksikliği olanlarda hücre debrislerinin akümülyasyonuna neden olur ve bunlar otoantijen olarak görev yapar⁷⁷.

Bizde hasta ve kontrol grubunda serum MBL düzeylerine baktık. Kodon 54 mutasyonu olan bireylerde (hasta+sağlıklı kontrol), MBL düzeyi ortalama değeri: $2072,5 \pm 2328,7$ ortanca değeri: 1329,3 (0-9865) olarak saptanırken; normal allele sahip olan bireylerde ortalama değer $3426,37 \pm 1396,1$ iken, ortanca değer 3778,6 (0-4848,5) olarak saptandı. MBL geni 54. kodonda mutasyonu olan bireylerde MBL düzeyi, normal allele sahip olan bireylere göre daha düşüktü ($p=0,0001$).

Ayrıca, hasta ve kontrol gruplarında MBL düzeylerine bakıldığında, SLE hastalarında serum MBL düzeyi ortalaması $2404,1 \pm 1951,1$ ve ortanca değeri 2417,9 (0-9865) iken sağlıklı kontrol grubunda MBL düzeyi ortalaması $3691,51 \pm 1738,4$ ortanca değeri 4371 (0-7326) olarak saptandı. SLE'lu hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha düşük MBL düzeyleri mevcuttu ve her 2 grupta istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,0001$). Dolayısıyla bu sonuçlar kodon 54 mutasyonu olan bireylerde birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da, MBL düzeyinin düşük olduğunu göstermektedir. SLE'lu hasta grubunda kontrol grubuna göre MBL düzeyinin düşük olması hastalığın etyolosinde düşük MBL düzeyinin rol oynayabileceğini göstermektedir. Kodon 57 mutasyonunun serum MBL düzeyi arasındaki ilişkiye bakılamadı çünkü zaten hastaların hiçbirinde kodon 57 mutasyonu yoktu.

SLE'lu hastaların, % 30-45'inde AntiC1q antikorları saptanmıştır. Özellikle AntiC1q antikorlarının varlığı, hipokomplementemi ve glomerulonefrit ile ilişkili bulunmuş. C1q'nun yapısal ve fonksiyonel olarak homologu olması ve aynı zamanda, MBL geni için aynı genotipe sahip bireylerin serum MBL düzeylerinin, çok geniş

varyasyon göstermesi, özellikle birçok araştırmacının antiMBL antikorlarının varlığını araştırmalarına sebep olmuştur. Düşük MBL düzeyi ve MBL düzeyinin bu kadar geniş varyasyon göstermesi, antiMBL antikorlarının varlığı ile açıklanabileceği ve eğer MBL antikorı mevcutsa MBL'ye bağlanarak, onun düzeyini düşürebileceği belirtilmiştir⁸⁴.

Seelen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, bazı hastalarda anti MBL antikorlarının olabileceği gösterilmiş. Ayrıca dolaşımda MBL-antiMBL kompleksi saptanmış ve serum MBL düzeyi ile antiMBL arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir⁶¹. Dolayısıyla, MBL antiMBL ile birleşip dokularda birikerek doku hasarına neden olabilir ve serum MBL düzeyi düşük saptanabilir⁸⁴.

Takashi ve arkadaşları tarafından, yapılan çalışmada, 113 sağlıklı kontrol hastasının 2'sinde, 111 SLE hastasının 9'unda antiMBL antikorları saptanmış. Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiş⁵⁴. Seelen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak, serum MBL düzeyi ile MBL varyant alleleri arasında bir ilişki saptanmazken⁵⁷, diğer çalışmada MBL varyant allelerine sahip olanlarda daha yüksek MBL düzeyine rastlanmıştır⁶⁴. Her iki çalışma arasındaki bu farklılık, MBL genotiplerinin farklı dağılımına, hastalık aktivasyonuna ve bilinmeyen diğer nedenlere bağlı olabileceği düşünülmüş⁵⁷. Takahashi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Anti-MBL düzeyleri ile hastalık karakteristikleri arasındaki ilişkiye bakılmış⁵⁷. SLE klinik karakteristikleri (malar raş, fotosensitivite, artrit, serozit, renal bozukluk, nörolojik bozukluk, hematolojik bozukluk) ve ANA, antidsDNA, Anti-Sm ve antifosfolipid antikorları gibi parametreler ile antiMBL antikorları arasında ilişki saptanmamış. AntiMBL antikorları ile enfeksiyon varlığı arasında da ilişki saptanmamış. Fakat araştırmacılar sadece 9 hastada antikor saptanmış olması nedeniyle, sayının artırılarak tekrarlanması gerektiği üzerinde durmuşlar⁵⁷.

Mok ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, IgG antiMBL antikorları ile MBL düzeyi arasında önemli ilişki saptanmış olmakla birlikte, hastalık aktivitesi, alopesi, serebral tutulum, otoimmün hemolitik anemi, oral ülserasyon ,fotosensitivite, poliartralji, renal tutulum, serozit, ciltte raş, trombositopeni, ve ANA, anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, ve antidsDNA antikorlarının pozitifliği ile ilişki saptanmamış¹¹⁰.

Ip ve arkadaşları tarafından, yapılan çalışmada, promotor polimorfizmleri ile serum MBL düzeyi arasındaki ilişkiye de bakılmış. Haplotiplerden H/Y yüksek MBL

üretimine, L/Y orta derecede MBL üretimine ve L/X düşük MBL üretimine neden olduğu saptanmış. Düşük üretime neden olan L/X haplotipinde SLE oluşum riskinde artma olduğu gözlenmiş. L/X haplotipinin SLE'lu hastalarda sıklığı 0,259 iken kontrol grubunda 0,154 olarak saptanmış ($p=0,019$ OR:1,79 % 95 GA 1,12-2,85). Düşük serum MBL düzeyinin, SLE oluşumu için risk faktörü olabileceği sonucuna varılmış¹⁰².

Garcia-Laorden ve arkadaşları tarafından, 2003 yılında İspanya Kanarya Adalarında SLE'lu bayan hastalar ve yine bayanlardan oluşan sağlıklı kontrol grubunda yapılan çalışmada, MBL defekti ile hastalık oluşumu arasında ilişki saptanmazken diğer yandan mutant allelleri taşıyan bireylerde (homozigot veya heterozigot) hastalığın başlangıç ($p=0,005$) ve tanı yaşının ($p=0,014$) daha geç olduğu ve bu bireylerde otoantikorların prevalansının azaldığı saptanmış ($p=0,022$)⁹⁵.

Seelen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, daha farklı sonuçlar elde edilmiş. MBL defekti ve eksikliğine neden olan, MBL geni varyant allellere sahip SLE'lu hastalarda, diğerlerine göre Anti C1q ve antikardiyolipin antikorlarının varlığı, daha yüksek oranda gözlenmiş. Bunun nedeni, düşük MBL düzeyi sonucu apoptotik materyallerin klirensinin bozulması ve otoantijen düzeyinin artarak, bunun sonucunda çeşitli antikorların artmasından kaynaklanabileceği belirtilmiş⁷².

Aslında, sadece serum MBL düzeyleri değil, aynı zamanda MBL aracılı kompleman sistemi aktivasyonunun değerlendirilmesi de önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. SLE'lu hastalarda, kompleman eksiklikleri ve disfonksiyonu söz konusudur. Zimmerman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MBL aracılı kompleman sistemi aktivasyonu değerlendirilmiş (MBL-C4-AC: MBL-C4 induced activation of the complement system). Crohn hastalığı olan hastalar, yeni tanı almış kolorektal kanserli hastalar, SLE'lu hastalar ve sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmış. Crohn hastalığı ve kolorektal kanser tanısı olan hastalar, plazma MBL düzeyi ile MBL-C4 aracılı kompleman sistemi aktivasyonu ve C3 aracılı kompleman sistemi aktivasyonu değerlendirilmiş. Hastaların serum MBL düzeyi ile MBL-C4 aracılı kompleman sistemi arasında ilişki saptanmamış. SLE'lu hastalarda, MBL-C4 aracılı kompleman sistemi aktivasyonunun suprese olduğu saptanmış. SLE'lu hastaların plazmasında, MBL düzeyi ile MBL aracılı kompleman sisteminin supresyonu arasında ilişki saptanmamış. Fakat SLE hastalarında, C4 düzeyinin önemli oranda düşük olduğu ve MBL aracılı kompleman aktivasyonu ile çok ciddi oranda korelasyon gösterdiği saptanmış ($r=0,66$).

Ayrıca SLE'lu hastaların plazmalarında klasik kompleman yolu ilişkili C3 aracılı kompleman sistemi aktivasyonu da önemli oranda azalmış. Fakat serum MBL düzeyi ile MBL aracılı kompleman sistemi arasında ilişki saptanmamış. Buna tezat olarak sağlıklı bireylerde serum MBL düzeyi ile MBL ilişkili kompleman sistemi aktivasyonu arasında önemli oranda korelasyon saptanmış ($r:0,70$)¹¹¹.

Biz de hastalarımızda; serum MBL düzeyine B alelinin etkisini inceledik, fakat promoter polimorfizmleri, 52. kodondaki mutasyona, antiMBL düzeyine bakmadık. Bu faktörlerle birlikte birçok faktör, serum MBL düzeyini etkilemektedir. Fakat biz çalışmamızda özellikle üzerinde durulan, kodon 54 mutasyonu olan bireylerde ve hastalarda serum MBL düzeylerini daha düşük saptadık. Buda kodon 54 mutasyonu sonucu oluşan, serum MBL proteinin daha önce belirtildiği gibi yapısının bozulduğu ve serum MBL düzeyinin düşük olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, kontrol grubuna göre hasta grubunda, serum MBL düzeyinin daha düşük olması düşük serum MBL düzeyinin, özellikle apoptotik hücreler gibi otoantijenik yapıların bozulmuş klirensi sonucu, SLE gelişimi ile ilişkili olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca düşük MBL düzeyi yanında, MBL aracılı kompleman sisteminin aktivasyonu da değerlendirilmesi gereken faktörlerden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır.

MBL, zayıf bir akut faz reaktandır^{112,113}. MBL, akut faz proteini olması nedeniyle de farklı MBL allellere sahip bireylerde düzeylerinin değişebildiği gibi; ciddi inflamasyonu olan SLE'lu hastalarda düzeyi yükselebilir ve farklı organlarda birikmesi nedeniyle düzeyi düşebilir⁸⁴. Aslında, serum MBL düzeyi birçok faktörden etkilenmektedir.

Dolaşan MBL düzeyi, SLE olmayan hastalarda akut faz reaksiyonu esnasında sadece 1,5 ila 3 kat artar¹¹³. Fakat MBL mutant alleler açısından özellikle homozigot veya her 2 allel için heterozigot olan bireylerde akut faz reaksiyonu olarak MBL düzeylerinde artış gözlenmemiştir¹¹⁴.

Dean ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, genellikle MBL için pozitif akut faz yanıtının, MBL 2 geni için normal genotipe sahip olan bireylerde söz konusu olduğu saptanmış. Mutasyona sahip bireylerde normalde daha düşük düzeylerin olması nedeniyle, bu bireylerde saptanan normal MBL düzeylerinin akut faz reaktanı olarak değerlendirilebileceği belirtilmiş. Bu çalışmaya alınan sepsis ve septik şoklu hastaların, % 41,4'ünde hastanede kalış süresince MBL düzeyi seviyesini korumuş, % 31,3'ünde

pozitif akut faz yanıtı gözlenirken, % 27,3'ünde negatif akut faz yanıtı gözlenmiş. Dolayısıyla bu çalışmada; serum MBL düzeyinin, sepsis ve septik şok karşısında, çok çeşitli akut faz yanıtı verebileceği, sonucuna varılmış¹¹⁵.

Biz çalışmamızda, MBL düzeyi ile diğer akut faz reaktanlarından; ESR ve CRP düzeyleri arasında, korelasyon olup olmadığına baktık. Fakat korelasyon saptayamadık. Bu durum Dein ve arkadaşlarının belirttiği gibi; MBL geninin çeşitli mutant formalarının olması ve MBL düzeyinin çeşitli akut faz yanıtları (pozitif veya negatif) göstermesinden kaynaklanabilir.

MBL, fagositoz aracılığıyla, vücudun mikroorganizmalara karşı defansında çok önemli rol oynar⁵⁷. Enfeksiyon karşısında vücut defansında MBL'nin rolü üzerinde giderek artan bir ilgiyle durulmaktadır⁹⁹.

MBL çok geniş oranda mikroorganizmanın yüzeyindeki karbonhidrat yapılarına bağlanır ve MBL ilişkili serin proteazlar aracılığıyla kompleman sistemini aktive eder¹¹⁶.

MBL'deki genetik polimorfizmler, özellikle çocuklar ve immun yetmezliği olan bireylerde kodlanan proteinde defekt sonucu düşük serum MBL düzeyine neden olarak, enfeksiyon riskini artırır. Gordon ve arkadaşları tarafından, sekiz yoğun bakım ünitesini içine alan çok merkezli bir çalışma yapılmış ve bu çalışmaya ciddi sepsis veya septik şok tablosu olan fakat sepsis öncesi immunsuprese durumları (HIV enfeksiyonu, hematolojik malignansi, nötropeni, kronik karaciğer yetmezliği ve son 6 ay içinde kemoterapi, immun sistemi suprese eden ilaçlar ve sistemik steroid tedavisi alımı gibi) olmayan hastalar alınmış. MBL geni ekzon 1 ve promoter -221. pozisyonundaki polimorfizmlere ve serum MBL düzeylerine bakılmış. Bu hastalarda, ciddi sepsis veya septik şok tablosunun insidans ve prognozu incelenmiş. Bu hastalardan hayatta kalan ve kalmayanlar arasında, genotip ve haplotip sıklıklarına bakılmış. Plazma MBL düzeyleri ile MBL genotipleri ve prognoz arasında ilişki saptanmış. Serum MBL düzeyleri çeşitlilik göstermiş 1 ve 7. günlerde yükselmiş. MBL düzeyleri 1000 µg/L'nin altında olanlar da, mortalite oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiş. MBL2 geni ekzon 1 bölgesindeki polimorfizmleri ve bakılan haplotip sıklığı, kontrol grubuna göre hastalarda artmış olarak bulunmuş (sırasıyla p=0,001 ve p<0,001). Fakat bu haplotip ve genotiplerin, sağkalım üzerine etkilerinin olmadığı saptanmış. Sonuçta, hastalar

immunsuprese bir durumu olmasa da, MBL polimorfizmlerinin ve MBL düzeylerinin, ciddi infeksiyon veya septik şok olgularında etkisi olduğu gösterilmiş¹¹⁶.

Aslında yapılan birçok çalışmada, MBL defektinin özellikle henüz immun sistemin tam gelişmemiş olduğu, erken çocukluk döneminde ve eşlik eden immun yetmezlik durumu olan hastalarda infeksiyon riski ile ilişkili olduğu gözlenmiştir¹¹⁷⁻¹²⁰. İnfeksiyon SLE’da, morbidite ve mortalitede en önemli faktörlerdendir¹¹.

SLE’da artmış infeksiyon riski, kullanılan ilaçlara, immun disfonksiyon ve/veya genetik defektlere bağlı olabilir⁵⁹. SLE’da, infeksiyöz komplikasyonlar vaka serilerinde, % 25’den % 45’e varan oranlarda gelişmekte^{121,122}, bazı çalışmalarda % 50’nin üzerine infeksiyona bağlı ölümler bildirilmiş^{123,124}. Vücudun organizmalara karşı defansında, çok önemli role sahip olan kompleman sistemindeki defektlerin, SLE’lu hastalarda, infeksiyon riskinde artışa, neden olabileceği saptanmıştır¹²³. Dolayısıyla, MBL geni varyant allelerine sahip, SLE’lu hastalarda infeksiyon gelişim riski açısından ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla bir çok çalışma yapılmıştır.

Garred ve arkadaşları tarafından, 91 SLE’lu hasta ve 250 sağlıklı kontrol alınarak yapılan çalışmada hastalardan SLE tanısı aldıktan sonra, A/O genotipine sahip olanların % 20’si ve A/A genotipine sahip olanların % 24’ü komplike bir infeksiyon nedeniyle hospitalize edilirken bu oran O/O genotipine sahip olan bireylerde, % 70 oranında saptanmıştır (OR:8,6, % 95 GA 1,5-47,76 p=0,01). Bu artışın kullanılan immunosupresif ilaçlarla ilişkili olamayacağı belirtilmiştir, çünkü tüm genotiplere sahip gruplarda immunosupresif ilaç kullananlar tarafsız olarak dağıtılmış. Her iki grupta, immunsupresif ilaç kullanan ve kullanmayan bireyler mevcutmuş. Aynı zamanda SLE tanısından sonra, ilk infeksiyon gelişimi diğerlerine (normal veya heterozigot) göre homozigot olan hastalarda daha kısa sürede olmuş (p=0,017) ve yıllık infeksiyon insidansı 4 kez daha fazla bulunmuş (p=0,00002). Homozigot hastalarda genellikle bakteriyel pnömoniye eğilimde artış saptanmıştır (p=0,00004)⁶².

Garred ve arkadaşları, MBL geni için varyant alelere sahip olan hastalarda, SLE tanısı konulduktan sonra, medikal tedavi esnasında, infeksiyon gelişiminde artış saptamıştır (p=0,03 OR:2,8 % 95 GA 1,1-7). SLE tanısından ilk infeksiyon saptanıncaya kadar geçen sürenin varyant allele sahip olanlarda, daha kısa olduğu görülmüş (p=0,03)⁷¹.

Garred ve arkadaşlarının, daha önceki çalışmalarından farklı olarak, sadece homozigot olanlarda değil, varyant allelelere sahip (homozigot veya heterozigot) olan tüm hastalarda infeksiyon riskinde artış olup olmadığı değerlendirilmiş. Komplike infeksiyon insidansı, A/A genotipine sahip hastalara göre, varyant allelelere sahip olanlarda (A/O veya O/O) 2 kat daha fazla gözlenmiş ($p=0,02$). Bilindiği gibi, SLE'lu hastalarda, sitotoksik ilaç kullanımı ile infeksiyon riski belirgin oranda artmaktadır ($p=0,006$ OR:4,4 % 95 GA (1,5-13,4). Sitotoksik ilaç kullananlarda, infeksiyon insidansı genotip A/A olanlarda % 3,3 iken, varyant allelelere sahip olanlarda bu oran, % 20,3'e çıkmaktadır. Yani sitotoksik ilaç kullananlarda, 6 kat artış mevcutken, ilaç kullanmayanlarda bu oran % 2,5'tan % 8,5'e çıkarak 3 kat artmaktadır. Bu sonuçlar, sitostatik ilaç kullananlarda eğer ek olarak MBL geninde, mutasyon varsa sinerjistik etkiyle infeksiyon riskinin daha da arttığını göstermektedir⁷¹.

Daha önce Garred ve arkadaşları tarafından ve Takashi ve arkadaşları tarafından yapılan 3 çalışma sonucunda MBL varyant allelleri için homozigot olan bireylerde ciddi infeksiyon riskinde artış saptanmış^{61,62,71}.

Bahsedilen bu çalışmalarda, infeksiyon gelişim riski ile MBL gen polimorfizmi ve serum MBL düzeyi arasında ilişki saptansada, Bultink ve arkadaşları tarafından, böyle bir ilişki saptanmamış. Bultink ve arkadaşları tarafından, özellikle MBL düzeyinin birçok faktörden etkilenebileceği düşünülerek MBL fonksiyonunu, daha net ortaya koyabilmek için, SLE'da infeksiyon gelişimi ile MBL aracılı kompleman aktivasyonu arasındaki ilişki araştırılmış. Hastalar daha önce bir veya daha fazla major infeksiyonu olanlar, sadece minor infeksiyonu olanlar ve hiç infeksiyonu olmayanlar, şeklinde 3 grup halinde sınıflandırılmış, fonksiyonel serum MBL düzeyi, C4 birikimi MBL aracılı kompleman aktivitesi açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiş. SLE hastalarında infeksiyon gelişiminde, böbrek yetmezliğinin önemli bir risk faktörü olabileceği düşünülerek, hastalar bu açıdan da incelenmiş. Herhangi bir ilişki gözlenmemiş. SLE hastalarında ilk major infeksiyon esnasında, median kreatin değeri ile major infeksiyonu olmayan SLE'lu hastaların median kreatin değerleri arasında anlamlı fark gözlenmemiş. Yine bu çalışmada, hidroksiklorokin kullanımı ile major infeksiyon oluşumu arasında ters ilişki saptanmış. Bu durum hidroksiklorokin, antimikrobiyal etkinliğinden çok, bu ilacın daha çok hafif lupus aktivitesi olan

hastalarda kullanılması nedeniyle kullanan hastaların, hastalık aktivitesinin düşük olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiş ($p=0,0001$)¹²⁵.

Bizde hastalarımızda, çalışma esnasında saptanan enfeksiyon varlığı ile serum MBL düzeyleri ve MBL geni 54. kodundaki mutasyonlar arasındaki ilişkiye baktık. Enfeksiyonu olan hastaların serum MBL düzeyi ortalaması, $2118,26 \pm 1637,11$ ortalama değeri: 2222,5 (0-4848,5) iken, enfeksiyonu olmayan grupta ortalama $2512,99 \pm 2065,85$ ve ortalama değeri: 2834,5 (0-9865) olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,53$). Enfeksiyonu olan ve olmayan hastalarda, MBL geni kodon 54'te mutasyon olup olmadığına bakıldı, fakat gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,567$). Ayrıca SLE tanısı aldıktan sonra, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olanlar hastalar değerlendirildi. Enfeksiyon öyküsü olan ve olmayan bireylerde kodon 54 mutasyonu ve serum MBL düzeylerine bakıldı. Gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Hastaların kullanmış olduğu ilaçların enfeksiyon gelişiminde etkin olabileceği düşünülerek hastaların kullandığı ilaçlar ile enfeksiyon varlığı ve öyküsü arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Zaten hastaların çoğunluğu immünsupresif ilaç ve/veya steroid kullanmaktaydı. Hastaların kullandıkları ilaçlar ile enfeksiyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (sırayla, $p=0,1$, $p=0,9$).

Sonuç olarak çalışmamızda; SLE'lu hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre MBL geni 54. kodundaki mutasyon oranını artmış olarak bulduk fakat istatistiksel olarak anlamlılık sınırındaydı ($p=0,05$). Hastaların hiçbirisinde 57. kodonda mutasyona rastlamadık.

MBL geni 54. kodonda mutasyona sahip olan bireylerde serum MBL düzeyini, anlamlı oranda düşük saptadık. Ayrıca hasta ve sağlıklı kontrol gruplarını karşılaştırdığımızda SLE'lu hastalarda, serum MBL düzeylerini daha düşük saptadık. Fakat gerek MBL geni 54. kodonda mutasyonu olan bireylerde, gerekse serum MBL düzeyiyle klinik bulgular (fotosensitivite, malar raş, oral ülser, artrit, serozit, hematolojik tutulum, renal tutulum, nöropsikiyatrik tutulum) arasında ilişki saptamadık ($p>0,05$).

Özellikle üzerinde durulan enfeksiyon varlığı ile MBL geni 54. kodonda mutasyon varlığı ve serum MBL düzeyi arasında ilişki saptamadık.

Bu konuda daha çok sayıda hasta grubu ile daha geniş çaplı çalışmaların yapılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Özellikle MBL geni 54. kodondaki mutasyon oranları 57. kodondaki mutasyonlara oranla toplumda daha sıktır.
2. SLE hastalarında MBL geni 54. kodonda mutasyon sıklığı artmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık sınırındadır ($p=0,05$).
3. MBL geni 54. kodonda mutasyonu olan bireylerde serum MBL düzeyi düşüktür ($p=0,0001$).
4. Serum MBL düzeyleri, SLE'lu hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşüktür ($p=0,0001$).
5. Gerek MBL düzeyi gerekse varyant allelelere sahip (B alleli) olan hastalarda çeşitli klinik parametreler, laboratuvar bulguları, enfeksiyon varlığı arasında ilişki saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

- 1- **Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt PE, Kaufman KM, Harley JB, Sestak AL.** The Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphisms and Systemic Lupus Erythematosus. Two case – Control Studies and Meta-Analysis. *Arthritis Rheum*, **2005**; 52 (12): 3966-3974.
- 2- **Edworthy SM.** Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, Eds: Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed, USA: Elsevier Saunders, **2005**: 1201-1223.
- 3- **Hahn BH.** Systemic lupus erythmatosus. İn: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Ed. London: McGraw-Hill, **2005**: 1960-1968.
- 4- **Govoni M, Castellino G, Bosi S, Napoli N, Trotta F.** Incidence of prevalence of SLE in a district of North Italy. *Lupus*, **2006**: 15 (2): 110-113.
- 5- **Rus V, Hochberg MC.** The Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. In:Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 65-83.
- 6- **Hahn BH, Karpouzas GA, Tsao BP.** Pathogenesis of Systemic Lupus Erythamatosus. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, Eds. Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed. USA: Elsevier Saunders, **2005**: 1174-1200.
- 7- **Hahn BH.** An Overview of The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 87-96.
- 8- **Nauta AJ, Castellano G, Xu W, Woltman AM, Borrias MC, Daha MR, Kooten CV, Roos A.** Opsonization with C1q and Mannose Binding Lectin Targets Apoptotic Cells to Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*, **2004**: 173: 3044-3050.
- 9- **Elkon KB.** Apoptozis. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 145-156.
- 10- **Wallace DJ.** The Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 621-628.
- 11- **Mills JA.** Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, **1994**: 339:1871-1879
- 12- **Sontheimer RD, Mccauliffe DP.** Cutaneous Manifestations of Lupus Erythematosus In:Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins **2002**: 685-691.
- 13- **Patel P, Werth V.** Cutaneous Lupus Erythematosus:a review.*Dermatol Clin*, **2002**: 20(3): 373-85.
- 14- **Wallace DJ.** The Musculoskelatel System. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 629-644.

- 15- **Ostendorf B, Scherer A, Specker C, Modder U, Schneider M.** Jaccoud's arthropathy in SLE: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* **2003**; 48 (1):157-65.
- 16- **Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V.** Secondary Glomerular Disease. In: Brenner BM, Rector FC, Eds. Brenner's and Rector's The Kidney 6th Ed. Boston: WB Saunders Company, **2004**: 1350-1366.
- 17- **Balow JE.** Clinical presentation and monitoring of lupus nephritis. *Lupus*, **2005**; 14: 25-30.
- 18- **Kashgarian M.** Lupus Nephritis: Pathology, Pathogenesis, Clinical Correlations and Prognosis. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**:1061-1076.
- 19- **Font J, Ramos Casals M, Brito Zeron P, Nardi N, Ibanez A, Suarez B, Jimenez S, Tassies D, Garcia Criado A, Ros E, Sentis J, Reverter JC, Lazona F.** Association of mannose-binding lectin gene polymorphisms with antiphospholipid syndrome cardiovascular disease and chronic damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, **2007**: 76-80.
- 20- **D'Cruz D, Khamashta M, Hughes G.** Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 645-661.
- 21- **Ohlenschlaeger T, Garred P, Madsen HO, Jacobsen S.** Mannose binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med*, **2004**; 14; 351 (3): 260-267.
- 22- **D'Cruz D, Khamashta M, Hughes G.** Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 663-691.
- 23- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*, **1999**; 42(4):599-608.
- 24- **West SG.** Systemic Lupus Erythematosus and the nervous system. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 693-738.
- 25- **Hallegua DS, Wallace DJ.** Gastrointestinal and hepatic manifestations. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 843-861.
- 26- **Quismorio FP.** Hematologic and lymphoid abnormalities in systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 793-819.
- 27- **D'Cruz D.** Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, **1998**; 7(4): 270-274.
- 28- **Fessler BJ.** Infectious Diseases in Systemic Lupus Erythematosus: Risk Factors, Management and Prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, **2002**; 16 (2): 281-291.
- 29- **Zondman Goddard G, Shoenfeld Y.** Infections and SLE. *Autoimmunity*, **2005**; 38 (7): 473-485.
- 30- **Hochberg MG.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, **1997**; 40: 1725.

- 31- **Grossman JM, Kalunian KC.** Definition, Clasification, Activity and Damage Indices. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. **2002:** 19-31.
- 32- **Giles I, Isenberg D.** Antinuclear Antibodies: An Overview. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002:** 415-424.
- 33- **Pisetsky DS.** Systemic Lupus Erythematosus. Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In John H.Klippel, Weyand CM, Wortmann RN Eds. Primer on the Rheumatic Diseaeses. 11th Ed, Atlanta: Arthritis Foundation Inc, **1997:** 246-250.
- 34- **Hahn BH, Tsao BP.** Antibodies to DNA. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins., **2002:** 425-445.
- 35- **Hahn BH, Karpouzas GA, Tsao BP.** Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, Eds. Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed, USA: Elsevier Saunders, **2005:** 1174-1200.
- 36- **Spronk PE, Bootsma H, Horst G et al.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *B J Rheum*, **1996:** 35: 625-631.
- 37- **Savage J, Davies D, Falk RJ et al.** Antineutrophil cytoplasmic autoantiboies and associated diseases: A review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int*, **2000:** 846-862.
- 38- **Zhao MH, Liu N, Zhang YK, Wang HY.** Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) and their target antigens in Chinese patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, **1998:** 3: 2821-2824.
- 39- **Hahn BH.** Management of Systemic Lupus Erythematosus. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB. Eds. Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed. USA: Elsevier Saunders, **2005:** 1225-1247.
- 40- **Wallace DJ.** Principles of Therapy and Local Measures. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002:** 1131-1147.
- 41- **Sibilia J.** Treatment of systemic lupus erythematosus. *Bone Joint Spine*, **2006:** 73(6): 591-598.
- 42- **Yousefi K, Weisman M.** Salicylate and Nonsteroidal Therapy. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002:** 1141-1147.
- 43- **Ioannou Y, Isenberg DA.** Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults:a therapeutic challenge. *Postgr J*, **2002:** 78 (924): 599-606.
- 44- **Kirou KA, Boumpas DT.** Systemic Glucocorticoid Threapy in Systemic Lupus Erythematosus, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002:** 1173-1195.
- 45- **Mccune WJ, Riskalla M.** Immunosupresive Drug Therapy. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002:** 1195-1217.
- 46- **Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D.** Sequential Therapies For Proliferative Lupus Nephritis. *N Engl J Med*, **2004:** 350:971-980.
- 47- **Chan TM, Wong WS, Lau CS, Tsang EWK, Ji YL, Mok MY, Tong MKL, Wong AKM, Lai KN.** Prolonged follow of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisone and mycophenolate mofetil. *J.Am Soc Nephrol*, **2001:** 12: 195A.

- 48- **Wallace DJ.** Non pharmacologic Therapeutic Modalities. In: Wallace DJ, Hahn BH, Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 1195-1217.
- 49- **Davidson A, Diamond B.** Advances in Immunology: Autoimmune Diseases. *N Eng J Med*, **2001**: 345: 340-350.
- 50- **Strand V.** Monoclonal antibodies and other biologic therapies. *Lupus*, **2001**: 10:216-221.
- 51- **Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Petri M, Barr S, Gordon C, Bae SC, Isenberg D, Zoma A, Aranow C, Dooley MA, Nived O, Sturfelt G, Steinsson K, Alarcon G, Senecal JL, Zummer M, Hanly J, Ensworth S, Pope J, Edworthy S, Rahman A, Sibley J, El-Cabalaway H, McCarthy T, St Pierre Y, Clarke A, Ramsey-Goldman R.** Mortality in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*, **2006**: 54 (8): 2550-2557.
- 52- **Endo Y, Takahashi M, Fujita T.** Lectin complement system and pattern recognition. *Immunobiology*, **2006**: 211 (4): 283-293.
- 53- **Takahashi K, Eddie Ip WK, Michelow IC, Alan R, Ezokowitz B.** The mannose binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule. *Current Opinion in Immunology*, **2006**: 18: 16-23.
- 54- **Schur PH, Klickestein L.** Complement and Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH. Eds. Dubois' Lupus Erythematosus, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2002**: 243-259.
- 55- **Atkinson JP.** Complement System. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, Eds. Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th Ed. USA: Elsevier Saunders, **2005**: 342-355.
- 56- **Schafrański MD, Stier A, Nishihara R, Messias-Reason IJT.** Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic disease: a beneficial role for MBL deficiency. *Clin Exp Immunol*, **2004**: 138: 521-525.
- 57- **Takashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Wakamiya N, Sumida T.** Anti-mannose binding lectin antibodies in sera of Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*, **2004**: 136: 585-590.
- 58- **Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG.** Mannose binding lectin biology and clinical implications. *Internal Medicine Journal*, **2005**: 35: 548-555.
- 59- **Tsutsumi A, Takahashi R, Sumida T.** Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, **2005**: 4 (6): 364-372.
- 60- **Ip WK, Lau YL, Chan SY, Mok CC, Chan D, Tong KK, Lau CS.** Mannose Binding Lectin and Rheumatoid Arthritis in Southern Chinese. **2000** : 43 (8): 1679-1687.
- 61- **Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I, Wakamiya N, Sumida T.** Association of mannose binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, **2005**: 64: 311-314.
- 62- **Garred P, Madsen HO, Halberg P, Petersen J, Kronborg G, Svejgaard A, Andersen V, Jacobsen S.** Mannose-Binding Lectin Polymorphisms and Susceptibility to Infection in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*, **1999**: 42: 2145-2152.

- 63- **Nauta AJ, Castellano G, Xu W, Woltman AM, Borrias MC, Daha MR, Kooten CV, Roos A.** Opsonization with C1q and Mannose Binding Lectin Targets Apoptotic Cells to Dendritic Cells. *The Journal of Immunology*, **2004**; 173: 3044-3050.
- 64- **Seelen MA, Trouw LA, Van Der Hoorn JW, Fallaux-Van Den Houten FC, Huizinga TWJ, Daha MR, Roos A.** Autoantibodies against mannose-binding lectin in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*, **2003**; 134 (2): 335-343.
- 65- **Dumestre-Perard C, Doerr E, Colomb MG, Loos M.** Involvement of complement pathways in patients with bacterial septicemia. *Molecular Immunology*, **2007**; 44 (7): 1631-1638.
- 66- **Turner MW.** The Role of Mannose Binding in health and disease. *Molecular Immunology*, **2003**; 40: 423-429.
- 67- **Griffiths B, Mosca M, Gordon C.** Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, **2005**; 685-708.
- 68- **Ribeiro FM, Leite MAP, Vallerde GC, Fabris CL, Santos RC, Lugan JR.** Activity of SLE in end stage renal disease patients study in a Brazilian cohort. *American Journal of Nephrology*, **2005**; 25 (6): 596-603.
- 69- **Miller SA, Dykes DD, Polesky HF.** A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*, **1988**; 16 (3): 1215.
- 70- **Wang H, Nakamura K, Inoue T, Yanagihori H, Kawakami Y, Hashimoto S, Oyima N, Kaneko F.** Mannose binding polymorphisms in patients with Behçet's disease. *Journal of Dermatological Science*, **2004**; 36: 115-117.
- 71- **Garred P, Voss A, Madsen HO, Junker P.** Association of MBL Gene Variation with Disease Severity and Infections in Population Based Cohort of SLE Patients. *Genes Immunity*, **2001**; 2: 442-450.
- 72- **Seelen MA, Van der Bijl EA, Trauw LA, Zuiverloon TCM, Munoz JR, Fallaux van den Houten FC, Schlagwen N, Daha MR, Huizinga TWJ, Roos A.** A role of MBL Dysfunction in Generation of Autoantibodies in SLE. *Rheumatology*, **2005**; 44 (1): 111-119.
- 73- **Tsao BP.** The genetics of human systemic lupus erythematosus. *Trends Immunol*, **2003**; 24: 595-602.
- 74- **Pickering MC, Botto M, Taylor PR, Lachmann PJ, Walport MJ.** Systemic lupus erythematosus complement deficiency and apoptosis. *Adv Immunol*, **2000**; 76: 227-324.
- 75- **Klipatrick DC.** Mannan-binding Lectin: Clinical Significance and Applications. *Biochim Biophys Acta*, **2002**; 1572: 401-413.
- 76- **Nauta AJ, Raaschou-Jensen N, Roos A, Daha MR, Madsen HO, Borrias Essers MC, Ryder LP, Koch C, Garred P.** Mannose-binding lectin engagement with late apoptotic and necrotic Cells. *Eur J Immunol*, **2003**; 33: 2853-2863.
- 77- **Ogden CA, de Cathelineau A, Hoffmann PR, Bratton D, Ghebbrehwet B, Fadok VA, Henson PM.** C1q and mannose-binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. *J.Exp Med*, **2001**; 194: 781-795.
- 78- **Palaniyar N, Nadesalingam J, Clark H, Shih MJ, Dodds AW, Reid KB.** Nucleic Acid is a novel ligand for innate immune pattern recognition collectins surfactant proteins A and D and mannose binding lectin. *J.Biol Chem*, **2004**; 279: 32728-32736.

- 79- **Kilpatrick DC.** Phospholipid binding activity of human mannan binding lectin. *Immunol Lett*, **1998**; 61: 191-195.
- 80- **Malhotra R, Wormald MR, Rudd PM, Fischer PB, Dwek RA, Sim RB.** Glycosylation changes of IgG associated with rheumatoid arthritis can activate complement via the mannose binding protein. *Nat Med*, **1995**; 1: 237-243.
- 81- **Roos A, Bauwman LH, Van Gijlswijk Janssen DJ, Faber-Krol MC, Stahl GL, Daha MR.** Human IgA activates the complement system via the mannan binding lectin pathway. *J Immunol*, **2001**; 167: 2861-2868.
- 82- **Bohlson SS, Fraser DA, Tenner AJ.** Complement proteins C1q and MBL are pattern recognition molecules that signal mediated and long term protective immune functions. *Molecular Immunology*, **2007**; 44: 33-44.
- 83- **Saevarsdottir S, Kristjansdottir H, Grondal G, Vikingsdottir T, Steinsson K, Valdimarsson H.** Mannan-binding lectin and complement C4A in Icelandic multicase families with SLE. *Ann Rheum Dis*, **2006**; 65 (11): 1462-1467.
- 84- **Shi L, Takashi K, Dundee J, Shahroor Karni S, Thiel S, Jensenius JC et al.** Mannose binding lectin deficient mice are susceptible to infection with *Staphylococcus aureus*. *J Exp Med*, **2004**; 199:1379-1390.
- 85- **Madsen HO, Garred P, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP, Thiel S et al.** A new frequent allele is the missing link in the structural polymorphism of the human binding protein. *Immunogenetics*, **1994**; 40: 37-44.
- 86- **Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP et al.** Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol*, **1995**; 155: 3013-3020.
- 87- **Madsen HO, Satz ML, Høgh B, Svejgaard A, Garred P.** Different molecular events result in low protein levels of mannose-binding lectin in populations from southeast Africa and South America. *J Immunol*, **1998**; 161: 3169-3175.
- 88- **Davies EJ, Snowden N, Hillarby MC, Carthy D, Grennan DM, Thomson W, Ollier WER.** Mannose-binding protein gene polymorphism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, **1995**; 38: 110-114.
- 89- **Lau YL, Lau CS, Chan SY.** Mannose-binding protein in Chinese patients with SLE. *Arthritis Rheum*. **1996**; 39: 706-708.
- 90- **Sullivan KE, Wooten C, Goldman D, Petri M.** Mannose-binding protein genetic polymorphisms in black patients with SLE. *Arthritis Rheum*, **1996**; 39: 2046-2051.
- 91- **Davies EJ, Teh LS, Ordi Ros J, Snowden N, Hillarby MC, Hajeer A, Donn R, Perez Pemon P, Villardel Tarres, Ollier WER.** A dysfunctional allele of the mannose binding protein gene associates with SLE in a Spanish population. *J. Rheumatol*, **1997**; 24 (3): 485-488.
- 92- **Horiuchi T, Tsukamoto H, Morita C, Sawabe T, Harashima S, Nakashima H, Miyahara H, Hashimura C, Kondo M.** Mannose binding lectin gene mutation is not a risk factor for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in Japanese. *Genes and Immunity*, **2000**; 1: 464-466.
- 93- **Garcia-Laorden MI, Manzanedo A, Figuerola A, Sanchez Garcia F, Rodriguez Gallego C.** Mannose binding lectin polymorphisms in a Canary Islands (Spain) population. *Genes and Immunity*, **2001**; 2: 292-294.

- 94- **Li SG, Huang F, Liu XY, Deng XX, Xu M, Cong XZ, Ding YZ, Guo JH, Deng XH, Zhao MS.** The role of mannose binding lectin in the pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, **2006**; 21; 86 (7): 463-467.
- 95- **Garcia-Laorden MI, Rua-Figueroa I, Perez-Aciego P, Rodriguez-Perez JC, Citores MJ, Alamo F et al.** Mannose binding lectin polymorphisms as a disease-modulating factor in women with systemic lupus erythematosus from Canary Islands, Spain. *J Rheumatol*, **2003**; 30: 740-746.
- 96- **Sullivan KE, Jawad AF, Piliero LM, Kim N, Luan X, Goldman D et al.** Analysis of polymorphisms affecting immune complex handling in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*, **2003**; 42: 446-452.
- 97- **Villarreal J, Crosdale D, Ollier W, Hajeer A, Thomson W, Ordi J et al.** Mannose binding lectin and FcγR2a (CD32) polymorphism in Spanish systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)*, **2001**; 40: 1009-1012.
- 98- **Carthy D, Hajeer A, Ollier B, Tarassi K, Papasteriades C, Boki K et al.** Mannose-binding lectin gene polymorphism in Greek systemic lupus erythematosus patients. *Br J Rheumatol*, **1997**; 36: 1238-1239.
- 99- **Takashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I, Wakamiya N, Sumida T.** Association of MBL gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristic and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, **2005**; 64 (2): 311-314.
- 100- **Huang YF, Wang W, Han JY, Wu XW, Zhang ST, Liu CJ et al.** Increased frequency of the mannose-binding lectin LX haplotype in Chinese systemic lupus erythematosus patients. *Eur J Immunogenet*, **2003**; 30: 121-124.
- 101- **Tsutsumi A, Sasaki K, Wakamiya N, Ichikawa K, Atsumi T, Ohtani K, Suzuki Y, Koike T, Sumida T.** Mannose binding lectin polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Genes Immun*, **2001**; 2: 99-104.
- 102- **Ip WK, Chan SY, Lau CS, Lau YL.** Association of systemic lupus erythematosus with promoter polymorphisms of the mannose binding lectin gene. *Arthritis Rheum*, **1998**; 41: 1663-1668.
- 103- **Davies EJ, Tikly M, Wordsworth BP, Ollier WE.** Mannose binding protein gene polymorphism in South African systemic lupus erythematosus (letter). *Br J Rheumatol*, **1997**; 36: 1238-1239.
- 104- **Trouw LA, Seelen MA, Duijs JM, Wagner S, Loos M, Bajema IM, van Kooten C, Roos A, Daha MR.** Activation of the lectin pathway in murine lupus nephritis. *Mol Immunol*, **2005**; 42 (6): 731-740.
- 105- **Sumiya M, Super M, Tabona P et al.** Molecular basis of opsonic defect in immunodeficient children. *Lancet*, **1991**; 337: 1569-1570.
- 106- **Lipscombe RJ, Sumiya M, Hill AV et al.** High frequencies in African and non-African populations in independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum Mol Genet*, **1992**; 1: 709-715.
- 107- **Hansen S, Holmskov U.** Structural aspects of collectins and receptors for collectins. *Immunobiology*, **1998**; 199 (2): 165-189.
- 108- **Garred P, Thiel S, Madsen HO, Ryder LP, Jensenius JC, Svejgaard A.** Gene frequency and partial protein characterization of an allelic variant of mannan binding protein associated with low serum concentrations. *Clin Exp Immunol*, **1992**; 90: 517-52.

- 109- **Garred P, Larsen F, Madsen HO, Koch C.** Mannose binding lectin deficiency: revisited. *Mol Immunol*, **2003**; 40: 73-84.
- 110- **Mok MY, Jack DL, Lau CS, Fong DY, Turner MW, Isenberg DA et al.** Antibodies to mannose binding lectin in patients with SLE. *Lupus*, **2004**; 13: 522-528.
- 111- **Zimmerman Nielsen E, Baatrup G, Thorlacius Ussing O, Agnhol J, Svehag SE.** Complement activation by MBL in plasma from Chron's disease and colorectal cancer suppressed activation by SLE plasma. *Scand.J.Immunol*, **2002**; 55: 105-110.
- 112- **Turner MW, Hamvas RM.** Mannose binding :structure, function, genetics and disease associations. *Rev Immunogenet*, **2000**; 2: 305-322.
- 113- **Thiel S, Holmskov U, Hviid L, Laursen SB, Jensenius JC.** The concentration of the C type lectin, mannan binding protein in human plasma increases during an acute phase response. *Clin Exp Immunol*, **1992**; 90: 31-35.
- 114- **Neth O, Hann I, Turner MW, Klein NJ.** Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy :a prospective study. *Lancet*, **2001**; 358: 614-618.
- 115- **Dean MM, Muichinton RM, Heatley S, Eisen DP.** Mannose binding lectin acute phase activity in patients with severe infection. *Journal of Clinical Immunology*, **2005**; 25 (4): 346-352.
- 116- **Gordon AC, Waheed U, Hansen TK, Hitman GA, Garrard CS, Turner MW, Klein NJ, Brett SJ, Hinds CJ.** Mannose-binding lectin polymorphisms in severe sepsis: relationship to levels, incidence, and outcome. *Shock*, **2006**; 25: 88-93.
- 117- **Summerfield JA, Sumiya M, Levin M, Turner MW.** Association of mutations with in mannose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series. *BMJ*, **1997**; 314: 1229-1232.
- 118- **Koch A, Melbye M, Sorenson P, Homoe P, Madsen HO, Molbak K, Hansen CH, Andersen LH, Hahn GW, Garred P.** Acute respiratory tract infection and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA*, **2001**; 285: 1316-1321.
- 119- **Garred P, Madsen HO, Balslev U, Hofman B, Pederson C, Gerstoft J, Svejgaard A.** Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannose binding lectin. *Lancet*, **1997**; 349: 236-240.
- 120- **Garred P, Presler T, Madsen HO, Frederiksen B, Svejgaard A, Hoiby N, Schwartz M, Koch C.** Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest*, **1999**; 104: 431-437.
- 121- **Gladman DD, Hussain F, Ibanez D, Urowitz MB.** The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, **2002**; 11: 234-239.
- 122- **Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE.** Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, **1996**; 39: 1475-1482.
- 123- **Iliopoulos AG, Tsokos GC.** Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, **1996**; 25: 318-336.
- 124- **Nossent JC.** Course and prognostic value of Systemic lupus erythematosus disease activity index in black Caribbean patients. *Semin Arthritis Rheum*, **1993**; 23 (1): 16-21.

- 125- **Bultink IEM, Hamann D, Seelen MA, Hart MH, Dijkmans BAC, Daha MR, Voskuyl AE.** Deficiency of functional mannose-binding lectin is not associated with infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research Therapy*, **2006**; 8 (6): R183.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : Berna BOZKURT

Doğum Tarihi ve Yeri : 11 / 01 / 1978- Adana

Medeni Durumu : Bekar

Adres : Toros mah. 71 sok. Yusuf Atı Apt. B blok No:9
ADANA

Telefon : 0-322-2357142

E.mail : berboz@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Diller : İngilizce