



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSTA C-REAKTİF
PROTEİN GEN POLİMORFİZMİ DÜZEYLERİ VE C-
REAKTİF PROTEİN GEN POLİMORFİZMLERİNİN
HASTALIĞIN KLİNİK BULGULARI İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Güllü SANDAL UZUN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Eren ERKEN**

ADANA-2018

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Saime Paydaş'a, asistanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bana her konuda yol gösterici olan tez danışmanım Prof. Dr. Eren Erken hocam başta olmak üzere tüm öğretim üyelerime

Hayatım boyunca desteğini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime,

Hayat arkadaşım ve her zaman yanımda olup desteğini esirgemeyen eşim Dr. Özcan Uzun'a ve sevgili kızım Yağmur'a

Teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyolojisi	3
2.1.3. Etiyopatogenez	4
2.1.4. Klinik bulgular	6
2.1.5. Sle ve Enfeksiyon	18
2.1.6. Sınıflama Kriterleri	19
2.1.7. Aktivasyon İndeksleri	22
2.1.8. Sistemik Lupus Eritematozus'ta Otoantikorlar	23
2.1.9. Tedavi	24
2.1.10. Güncel Tedaviler	26
2.2. C-Reaktif Protein	27
2.2.1. CRP ve Kompleman Aktivasyonu	29
2.2.2. CRP Geni ve Gen Polimorfizmleri	29
2.2.3. Sistemik Lupus Eritematozus ve CRP	30
3. ARAÇ ve YÖNTEM	32
3.1. Hastalar	32
3.2. DNA İzolasyonu	32
3.3. Real-time Polimeraz Zincir Reaksiyonu(PCR)	33
3.3.1. TagSNP Selection and Genotyping	33

3.4. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	61
KAYNAKLAR.....	62
ÖZGEÇMİŞ.....	69
EKLER.....	70



TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. SLE tanı kriterleri.....	20
Tablo 2. SLE-DAİ	22
Tablo 3. CRP gen polimorfizmleri	34
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubuna göre cinsiyet ve yaş dağılımı.....	35
Tablo 5. Hastaların tanı anındaki yaşı ve semptom çıkışı ile tanı konması arasında geçen sürenin incelenmesi	36
Tablo 6. Hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi	36
Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulgularının incelenmesi	37
Tablo 8. Hastaların laboratuvar bulgularının incelenmesi	38
Tablo 9. Hastaların SLE-DAİ incelemesi.....	38
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubuna göre polimorfizimlerin karşılaştırılması.....	39
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubuna göre polimorfizimlerinin allel frekans sıklığının belirlenmesi	40
Tablo 12 Hasta ve kontrol gruplarına göre polimorfizimlerin incelenmesi (verisi eksik olanların çıkarılmış hali)	40
Tablo 13. Hasta grubunda polimorfizmlere göre CRP düzeylerin dağılımı	41
Tablo 14. Oral ülser ile CRP polimorfizmleri arasındaki ilişki	41
Tablo 15. Oral ülser varlığına göre rs1205 nükleotit frekansının karşılaştırılması.....	42
Tablo 16. CRP polimorfizmleri ile renal tutulum arasındaki ilişki.....	43
Tablo 17. CRP polimorfizmleri ile nörolojik tutulum arasındaki ilişkini	44
Tablo 18. CRP polimorfizmleri ile sinovit/artrit arasındaki ilişki	45
Tablo 19. CRP polimorfizmleri ile serözit arasındaki ilişki	46
Tablo 20. CRP polimorfizmleri ile ANA pozitifliği arasındaki ilişki.....	47
Tablo 21. CRP polimorfizmleri ile antids-DNA pozitifliği arasındaki ilişki.....	47
Tablo 22. CRP polimorfizmleri ile C3 düzeyleri arasındali ilişki	48
Tablo 23. CRP polimorfizmleri ile C4 düzeyleri arasındali ilişki	48
Tablo 24. CRP polimorfizmleri ile anti- sm pozitifliği arasındaki ilişki	49
Tablo 25. CRP polimorfizmleri ile Anti-fosfolipid IGM+ fosfolipid IGG sıklığı arasındaki ilişki.....	49
Tablo 26. CRP polimorfizmleri ile anti-kardiyolipin- IGM sıklığı arasındaki ilişki	50
Tablo 27. CRP polimorfizmleri ile anti-kardiyolipin- IGG sıklığı arasındaki ilişki.....	50
Tablo 28. CRP polimorfizmleri ile anti-kardiyolipin- IGG+ IGM sıklığı arasındaki ilişki.....	51
Tablo 29. CRP polimorfizmleri ile Anti-β2 glikoprotein sıklığı arasındaki ilişki	51
Tablo 30. CRP polimorfizmleri ile sistemik lupus eritematozus hastalık aktivasyon indeksi arasındaki ilişki	52
Tablo 31. Hastalarda enfeksiyon varlığına göre CRP Polimorfizimlerin karşılaştırılması.....	53

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. CRP'nin pentamerik yapısı.....	28
Şekil 2. CRP ligandları	28
Şekil 3. Hasta ve kontrol grubuna göre polimorfizimlerin karşılaştırılması grafiği.....	39
Şekil 4. Oral ülser varlığına göre rs1205 polimorfizim genotip dağılımı grafiği.....	42
Şekil 5. CRP polimorfizimleri ile renal tutulum arasındaki ilişki	43
Şekil 6. CRP polimorfizimleri ile nörolojik tutulum arasındaki ilişkini	44
Şekil 7. CRP polimorfizimleri ile sinovit/artrit arasındaki ilişki.....	45
Şekil 8. CRP polimorfizimleri ile serözit arasındaki ilişki.....	46

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: Amerikan Romatizma Derneği (American College of Rheumatology)
ANA	: Antinükleer Antikor
ANCA	: Anti Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C	: Kompleman
CRP	: C-reaktive Protein
EBV	: Ebstein Barr Virüs
EEG	: Elektroensefalografi
HLA	: İnsan Lökosit Antijen (Human leukocyte antigen)
IFN	: interferon
IL	: İnterlökin
GWAS	: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
NP-SLE	: Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus
NSAİİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
PC	: Fosfokolin
RA	: Romatoid Artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SCLE	: Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus
SNP	: Single Nükleotid Protein
SLEDAI	: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLAM	: Systemic Lupus Activity Measure
SPSS v15.0	: Statistical Package for Social Science
SVO	: Serebrovasküler Olay
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TPMT	: Tiyopürin Metil Transferaz
UV	: Ultraviyole
WHO	: World Health Organization
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör

ÖZET

Sistemik Lupus Eritematozusta C-Reaktif Protein Gen Polimorfizmi Düzeyleri ve C-Reaktif Gen Polimorfizmlerinin Hastalığın Klinik Bulguları İle İlişkisinin Araştırılması

Amaç: Sistemik lupus eritematozus (SLE), çeşitli organlarda fonksiyon bozukluğuna sebep olan ve etyolojisinde birçok faktörün rol oynadığı sistemik, otoimmün bir hastalıktır. SLE'nin etiopatogenezinde kompleman sisteminin ve opsonizasyon defektlerin rol aldığı bilinmektedir. Özellikle apoptotik hücre atıklarının temizlenmesinin kusurlu olması, bu sebeple biriken immunkompleksler SLE'de otoimmünite ve inflamasyondan sorumludur. Apoptotik cisimciklerin temizlenmesini sağlayan ve opsonizasyonda önemli rol oynayan C-Reaktif Protein düzeylerini etkileyen faktörler Sistemik Lupus Eritematozus gelişimini zemin hazırlar. CRP genini kodlayan gende görülen polimorfizmler CRP seviyesini etkiler ve hastalığın laboratuvar ve klinik bulgularının görülme sıklığı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda CRP geninde tanımlanmış rs1205, rs1130864, rs1800947 tek nükleotid polimorfizmlerin sıklığını SLE hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda inceleyerek, hasta grubunda CRP polimorfizmlerinin CRP düzeylerine etkisi olup olmadığını ve lupusun klinik bulguları ile ilişkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza sistemik upus eritematozus sınıflama kriterlerine uygun rastgele seçilen 74 SLE hastası dahil edilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu, herhangi bir sağlık problemi ve SLE ile ilgili herhangi bir bulgu öyküsü olmayan 80 gönüllü kontrol grubunu oluşturmuştur.

Bulgular: CRP gen polimorfizmlerin sıklığı açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. C-Reaktif Protein geninde görülen rs1205, rs1130864, rs1800947 tek nükleotid polimorfizmleri sağlıklı ve kontrol grupta incelenmiş olup SLE duyarlılığı ile ilişkili bulunmamıştır. Bu polimorfizmlerin klinik bulgularla ilişkisini incelediğimizde rs1205 polimorfizminin SLE hastalarında oral ülser görülme sıklığı ile ilişkili saptadık. SLE'nin diğer klinik ve laboratuvar bulguları ile polimorfizmler arasında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç: C-reaktif protein geninde görülen rs1205, rs1130864, rs1800947 tek nükleotid polimorfizmlerinin CRP düzeylerine etkisi ile olmadığını tespit ettik. Bu polimorfizmler ile SLE yatkınlığı arasında ilişki saptanmamış olup, hastalığın klinik bulgularından oral ülser ile ilişkili olduğunu gözlenmiştir. Bu konuyla ilgili daha net sonuçlar elde edebilmek için çalışmaların daha büyük hasta grubunda yapılması gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: rs1205, rs1130864, rs1800947, CRP, polimorfizm, Sistemik Lupus Eritematozus

ABSTRACT

Investigation of the Levels of C-Reactive Protein Gene Polymorphisms and C-Reactive Gene Polymorphisms in Systemic Lupus Erythematosus to Clinical Findings of the Disease

Objective: Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune, systemic disease that causes dysfunction in multiple organ systems. Complement system and opsonization defects take part in SLE etiopathogenesis. C-reactive protein is responsible for clearing apoptotic cell debris and opsonization. The factors affecting CRP functions, lead to SLE development by immune complex accumulation. CRP gene polymorphisms affect CRP level and functions. There are studies showing that CRP gene polymorphisms are related to the frequency of clinical and laboratory findings of the disease. In our study, the single nucleotide polymorphisms (rs 1205, rs1130864, rs1800947) defined in CRP gene were studied in SLE patients and healthy controls. Relationship of CRP polymorphisms with the clinical findings of SLE patients as well as with CRP levels were investigated.

Materials and Methods: Seventy four SLE patients which randomly selected according to SLICC 2012 criteria and 80 healthy controls included in this study. Control and patient groups were adjusted for age and gender.

Findings: There was no statistically significant difference in the frequency of CRP gene polymorphisms in the patient and control groups. Single nucleotide polymorphisms of rs1205, rs1130864, rs1800947 in the C-reactive protein gene were examined in the healthy and control group and were not associated with SLE susceptibility. However there are studies showing that these polymorphisms increase the frequency of SLE development. When we examined the association of these polymorphisms with clinical findings, rs1205 polymorphism found to be associated with the frequency of oral ulcers in SLE patients. On the other hand the relationship between polymorphisms and other clinical or laboratory findings of SLE, the results were not statistically significant.

Conclusion: Our study showed no association of single nucleotide polymorphisms rs1205, rs1130864, rs1800947 in CRP gene and SLE susceptibility. However it was associated with clinical findings (oral ulcers) of SLE. Studied CRP gene polymorphisms were not associated with CRP levels as well. We conclude that more studies are needed with larger patient groups.

Key Words: rs1205, rs1130864, rs1800947, CRP, polimorfizm, Sistemik Lupus Eritematozus

1. GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), çeşitli organlarda fonksiyon bozukluğuna sebep olan ve etyolojisinde birçok faktörün rol oynadığı sistemik, otoimmün bir hastalıktır. SLE'ye yatkınlıkta, genetik ve çevresel faktörlerin rolü bilinmektedir. Özellikle apoptotik hücre atıklarının temizlenmesinin kusurlu olması ve opsonizasyondaki defekt SLE'ye yatkınlık yapar. Kompleman sistemi, immunkompleksler ve apoptotik debrislerin temizlenmesini sağlar. Bunların atılmasındaki bozukluklar sonucu birikimi, SLE'de otoimmünite ve inflamasyondan sorumludur. Bazı çalışmalarda dolaşımda gezinin immunkomplekslerin klerensini sağlayan opsonizasyon görevini yapan C-reaktif protein (CRP) genindeki defekt bu yolakların kusurlu olmasına sebep olur. CRP hücre parçacıklarının ve apoptotik cisimlerin opsonizasyonunda görevlidir, bu özelliği ile otoimmüniteye karşı koruyucudur. Aynı zamanda Fc reseptörlerine bağlanarak kompleman sistemini aktive edebilir. Dolayısıyla CRP immün-modülatuar etkisi ile fare modellerinde otoimmün hastalıklardan koruyucu etkiye sahiptir. Serum CRP düzeyleri birçok faktörden etkilenmektedir. CRP karaciğerden üretilen bir akut faz reaktanıdır. Serum CRP düzeyleri birçok faktörden etkilenmekle birlikte özellikle tek nükleotid polimorfizmlerine sahip bireylerde düşük CRP düzeyleri saptanmaktadır. SLE'de belirgin doku inflamasyonuna ve hastalık aktivitesine rağmen CRP düzeylerinde artış minimaldir veya yoktur. SLE'li hastalarda yüksek CRP düzeyi tespit edildiğinde, lupus aktivasyonundan ziyade enfeksiyon düşünülebilir. IFN-alfa tipik olarak SLE atağı sırasında yükselir ve CRP'nin hepatosit üretimini inhibe eder, bu CRP seviyeleri ve SLE arasındaki ilişkiyi açıklar. CRP geninde görülen tek nükleotid polimorfizmleri ile SLE duyarlılığını ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Sağlıklı popülasyonda da görülen bu polimorfizmlerin SLE hastalarında daha sık görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur. Önceki çalışmalarda CRP polimorfizmleri ile SLE'nin klinikve laboratuvar bulguları ile ilişkisi saptanmıştır.

Biz de çalışmamızda özellikle CRP geninde tespit edilen rs1205, rs1130864, rs1800947 tek nükleotid polimorfizmlerini sağlıklı bireylerde ve SLE hastalarında araştırdık. CRP düzeyleri ile polimorfizmler arasında ilişkiyi inceleyip, aynı zamanda

bu polimorfizmlerin SLE'nin laboratuvar ve klinik bulguları ile ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) insanlardaki otoimmün hastalıkların bir protipidir. SLE, sitoplazmik ve dolaşımdaki proteinlerin yanı sıra öncelikle nükleer otoantijenlere yönelik otoantikörlerin varlığı ile karakterize edilen sistemik bir otoimmün hastalıktır.^{1,2} Bu otoantikörler hem edinsel hem de doğuştan gelen bağışıklık sistemindeki hücrelerdeki değişikliklerle birlikte böbrekler, cilt ve beyin de dahil olmak üzere birçok farklı organ ve dokuyu etkileyebilen kronik ve şiddetli bir klinik fenotipin oluşumuna yol açar. Genel nüfustaki SLE prevalansı 1: 2000 kişidir ancak cinsiyete, etnisiteye, sosyoekonomik statüye, genetik ve çevresel geçmişe göre değişir.

2.1.1. Tarihçe

SLE tarihçesi; deri tutulumunun tariflendiği klasik dönem, hastalığın sistemik tutulumunun tanımlandığı neoklasik dönem, lupus eritematozus hücresinin bulunduğu modern dönem şeklinde ayrılabilir. Şuandaki dönem altta yatan immünolojik intoleransı, çeşitli hücresel biyoloji ve moleküler tetkiklerle ortaya koymaya çalıştığımız postmodern lupus dönemi olarak tanımlanabilir. 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. Klempere tarafından, lupusun bir kollajen doku hastalığı olduğu belirtilmiş olup 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 otoantikörler tanımlanmıştır. 1957 yılından itibaren lupusta kendisine karşı otoantikör geliştirilen otuzdan fazla nükleer antijen tanımlanmıştır.²

2.1.2. Epidemiyolojisi

Sistemik lupus eritematozus görülme sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Birleşik devletlerde görülme sıklığı 100.000'de 20 ile 150 arasında değişmektedir.³ Hastalığın kadınlarda görülme sıklığı ise 100.000'de 164 ile 406 arasında olup daha yüksektir. Hastalığın erken farkındalığı nedeni ile 20. yüzyılın son

40 yılında hastalık tespiti üçe katlanmıştır. Coğrafya ve ırk hastalığın hem prevalansını hem de hastalığın şiddetini ve klinik bulguları değiştirmektedir. Hastalık kentlerde kırsal alanlardan daha sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki SLE prevalansı; Asyalılar, Afrikalı Amerikalılar, Afrikalı Caribbeanlar ve Hispanik Amerikalılar arasında Kafkasyalılarla karşılaştırıldığında daha yüksektir. Avrupa ülkelerinde SLE prevalansı aynı zamanda Asya ve Afrika kökenli insanlar arasında daha yüksektir. Karşılaştırma yaparsak, SLE nadiren Afrika'da görülür.¹ Yetişkinlerde, özellikle çocuk doğurma yıllarındaki kadınlarda oran oranı 7: 1 ile 15: 1 arasında değişmektedir. SLE'li hastaların % 65'inde 16 ve 55 yaşları arasında hastalık mevcuttur. Kalan olguların % 20'si 16 yaşından önce olup geri kalan % 15'i ise 55 yaşından sonra görülür. Hastalığın ortaya çıkışı beyaz kadınlarda ortanca yaşlar 37-50 yıl aralığında, beyaz erkeklerde 50-59 yaş; siyah kadınlarda 15-44 arasında ve siyah erkeklerde 45-64 arasındadır.⁴

2.1.3. Etiyopatogenez

Sistemik lupus eritematozusun etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, multifaktöryeldir. Birçok gözlem, genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörlerin rolünü ortaya koymaktadır. Genetik olarak açıklamak gerekirse, monozigotik ikizlerde yüksek uyum oranı % 14 ile % 57 arasında değişmektedir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), SLE'ye yatkın polimorfizmlere (veya nadiren mutasyonlara veya kopya sayılarına) sahip yaklaşık 50 gen lokusunu tanımlamıştır. Predispozan bazı genler; HLA bölgesinde (HLA Klas2 DR ve DQ genleri ve C2 ile C4'ü kodlayan HLA Klas3 genleri) lokalize olmuştur. Erken kompleman komponentlerinin (C1q, C2, C4) homozigot defektlerinde mannoz bağlayıcı lektin geninde ve C-reaktif protein geninde oluşan polimorfizimler sonucunda meydana gelen varyant allellere sahip kişilerde, SLE gelişme riski artmıştır.^{5,6}

Hormonal nedenler de önemli faktörlerdendir. SLE'nin kadın cinsiyette daha fazla gözlenmesi bunu göstermektedir. SLE'de hormonların patojenik rolü, immün sistem üzerindeki etkileri ile ilişkili olabilir. Östrojen timositleri, CD8+ ve CD4+ T hücrelerini, B hücrelerini, makrofajları, bazı sitokinlerin salınmasını (örneğin IL-1) stimüle eder ve hem HLA hem de endotel hücresi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır.⁷ Östrojen ayrıca artmış makrofaj proto-onkogen ekspresyonuna

ve periferik mononükleer hücrelerin endotele yapışmasında artışa sebep olur. Estradiolün potansiyel olarak önemli bir diğer etkisi, kendiliğinden reaktif B hücrelerinde apoptozu azaltma, böylece anti-DNA için yüksek afiniteye sahip otoreaktif B hücrelerinin selektif olgunlaşmasını artırma kabiliyeti olabilir. Sonuç olarak kadınlar otoantikörleri üretmeye yatkındır bu da SLE gelişimine neden olurlar. Karşılık olarak androjenler immünoşüpressif olma eğilimindedir. Progesteron ve prolaktin bağışıklık aktivitesini de etkiler. Progesteron, T hücre proliferasyonunu aşağıya çeker ve CD8 hücrelerinin sayısını artırır buna ek olarak progesteron ve yüksek östrojen seviyeleri, otoantikör üretimini destekleyen Th2 yanıtını geliştirir.⁸

Kadınlar, SLE'den yaklaşık 10 kat daha sık etkilenmektedir. Birçok aile çalışmaları ve GWAS projelerine rağmen lupus prevalansındaki bu cinsiyet farkının temeli tam olarak bilinmemektedir. SLE'nin seks kromozomlarına bağlı genetik geçişi olmaması nedeniyle bu durum X kromozomuna bağlanmamaktadır.⁹

Çevresel etkiler bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri ile SLE etyolojisinde rol oynar. Örneğin virüsler, bağışıklık sistemi içindeki antijen spesifik hücreleri stimüle eder. Tripanomaziazis, Mikobakteri ve EBV, anti-DNA antikörlerini indükleyip lupus benzeri semptomlara yol açabilir. SLE'li hastalar EBV'ye karşı yüksek antikör titrelerine sahiptir bu da dolaşımdaki EBV viral yüklerini artırır ve nükleer antijenlere homolog protein bölgeleri de dahil olmak üzere retrovirüslere karşı antikörler yapar. Aslında SLE'li çocuklarda yapılan çalışmalar EBV enfeksiyonunun klinik SLE'ye neden olan tetikleyici bir olay olabileceğini düşündürmektedir. Bu moleküler taklit moleküllerine ve endojen retrovirüslere karşı antikörler, otoimmünite gelişimine katkıda bulunabilir.¹⁰ Bazı besinsel faktörler etiyojide suçlanmaktadır. Aromatik içeren bazı sebzeler immün-stimulatördür. SLE'li farelerin kalori ve yağ alımı kısıtlanıp; eicosapentaenoic acid (balık yağı) gibi omega-3 doymamış yağların fazla oranda verilmesi hastalıktan korumustur. 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 desteklenmemiştir. İlaçlar da lupus oluşumuna neden olabilir. Prokainamid, hidralazin, izoniazid, hidantoin, klorpromazin, metildopa, D-penisilamin, minosiklin, tümör nekrozis faktör alfaya karşı antikörler, 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 antikor pozitifliği mevcuttur fakat yüksek titrede anti-dsDNA pozitifliği ve belirgin kompleman düşüklüğü gözlenmez. Histonlara karşı antikorlar, ilaç ilişkili lupusta sıklıkla gözlenir aynı zamanda bu antikorlar SLE'de de gözlenebilir.¹¹

2.1.4. Klinik bulgular

Sistemik lupus eritematozus'ta hastaların çoğunda halsizlik, yorgunluk, ateş ve kilo kaybı gözlenir. Yorgunluk, hastaların yüzde 80 ile 100'ünde görülen en yaygın yakınma olup varlığı, hastalık aktivitesinin diğer bulgularıyla açıkça ilişkili değildir.¹²

Ateş, aktif hastalığın bir belirtisi olabilir ve hastaların yaklaşık yüzde % 50'sinde görülür. Bununla birlikte klinik uygulamada hastalığın aktivite belirtisi olabileceği gibi enfeksiyon, malignite ve ilaç reaksiyonları ile karışabilir. Bu sebepten dolayı sistemik lupusta görülen ateşin kesin olarak hastalığın aktivitesini yansıttığını söylemek güçtür. Bu aşamada hastanın öyküsünden yola çıkarak bir değerlendirme yapılabilir. Örneğin, orta-yüksek doz glukokortikoid verilmesini takiben gelişen ateş yeni gelişen enfeksiyonun habercisi olabilir. NSAİD, asetaminofen ve düşük doz glukokortikoidlere cevap vermeyen ateş varlığında da enfeksiyondan şüphelenmek gerekir çünkü SLE'ye bağlı ateşlerin çoğu bunlara cevap vererek düşer. Bunun yanında beyaz küre düşüklüğü ile birlikte görülen ateş ise daha çok hastalığın aktivitesini düşündürür.¹³

Kilo değişikliği: SLE hastalarında kilo değişikliği sıkça gözlenen bir durumdur, hastalığa veya tedavi komplikasyonuna bağlı olabilir. Kilo kaybı genellikle SLE tanısından önce görülür. İstenmeyen kilo kaybı, iştahın azalması, ilaçların(özellikle diüretiklerin) yan etkileri ve gastrointestinal reflü, karın ağrısı, peptik ülser hastalığı veya pankreatitten kaynaklanabilir. SLE'deki kilo artışı, hipoalbuminemiyle ilişkili tuz ve su tutulumundan(örneğin; nefrotik sendrom veya protein kaybı ile ilişkili enteropati nedeniyle) veya alternatif olarak glukokortikoid kullanımıyla ilişkili artmış iştah nedeniyle olabilir.

Kas iskelet sistemi tutulumu: Artrit ve artralji veya her ikisinin birlikte görülmesi SLE'nin en yaygın ve en erken bulgularından biridir. Aktif artrit sıklıklı yeni

tanı lupus'un tanı kriterlerinden olabileceği gibi hastalığın alevlenmesini de gösterir. Bu bulgular sıklıkla hastalığın tedavisi ile düzelmektedir.¹⁴ Sistemik lupustaki artrit non-eroziv jaccoud artropatisi, hafif derecede deformite bırakan eroziv poliartrit veya romatoid artrit benzeri simetrik eroziv poliartrit(bu hastalar lupus olarak adlandırılır) şeklinde seyredebilir. Jaccoud artropatili hastaların radyolojik bulguları minimal sublüksasyon içeren ve erozyon bırakmayan artritir. Lupusta radyolojik bulgular romatoid artritin metakarpofalangeal eklemleri tutan eroziv artrit ile kendini gösterir. Tenosinovit SLE hastalarının % 10 ile % 13'ünde görülür. Otopsi bulguları tendon kılıflarındaki sinoviyumda daha belirgin olmak üzere inflamasyon mevcuttur. Tendon kılıflarındaki hücresel infiltrattaki elemanlar çoğunlukla lenfositler ve plazma hücresi olmak üzere daha az sıklıkla nötrofiller ve eozinofillerdir. SLE'li hastalarda görülen kas güçsüzlüğü ve kas ağrısı inflamatuvar myozit, ilaç ilişkili myopati veya fibromyalji ile ilgili olabilir. SLE'li hastaların kas biyopsisi inflamasyon ile birlikte kas atrofisi, mikrotübüler inklüzyonlar, mononükleer hücre infiltrasyonu ve lif nekrozunu içerir. Bunun yanında steroidle ilişkili myopati, hidroksiklorokin ve statin grubu ilaçların kullanımı ile ortaya çıkan toksik myopati bu ilaçları kullanan kişilerde görülebilir.^{15,16} SLE hastalarının % 22'sinde fibromiyalji saptanmıştır. Beyaz nüfusta, yaygın anksiyete bozukluğunda ve şizofrenik psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. SLE'li hastalarda fibromyaljinin varlığı hastanın yaşam kalitesini azaltan önemli bir ek hastalıktır.¹⁷ Osteonekroz gelişimi, önceki yıllarda hastalık aktivite indeksi yüksek olan SLE hastalarında sık görüldüğü gözlenmiş bunu da yüksek doz kortikosteroid ile tedavi edilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bir vaka kontrol çalışmasındaki bulgular SLE'li hastalarda osteonekroz gelişimini; önceki artritin şiddetine, kortikosteroid kullanımına ve sitotoksik ajanların kullanımına bağlı olabileceğini ortaya koymuştur.¹⁸

Cilt tutulumu: Sistemik lupus eritematozusta görülen cilt lezyonları lupus spesifik veya lupus spesifik olmayan olarak ikiye ayrılır. Bu lezyonları tanımlamak için Modifiye GİLLIAM skorlaması kullanılır. SLE'ye özgü lezyonlar akut, subakut ve kronik olmak üzere ayrılır. Akut lezyonlar lokalize ve yaygın olabilir. En iyi bilinen SLE'nin lokalize cilt tutulumu "kelebek" döküntüsü veya malar eritem olarak adlandırılan genellikle eritemli, ciltten kabarık, kaşıntılı ve ağrılı lezyonlardır. Malar rash ışıktan korunmuş alanları tutmadığından nazolabial sulkusu etkilemez ve hastalık

aktivitesi ile değişkenlik gösterir. Subakut kutanöz lupus eritematozus(SCLE) lezyonları güneşe karşı hassas bölgelerde gelişen farklı dağılım alanları gösteren malar rash ile kronik diskoid lupus arasında lezyonlardır. SCLE'ye serolojik anormallikler de eşlik eder, en yüksek oranda tespit edilen anormali % 90 oranında gözlenen SSA antikorudur. SCLE lezyonları aynı zamanda Sjögren Sendromu ve Romatoid Artrit gibi SSA pozitifliğinin görüldüğü diğer otoimmün bozukluklarda görülür. Diskoid lezyonlar kronik kutanöz lezyonlardır. SLE'nin klinik cilt tutulumu olabileceği gibi sistemik tutulumun olmadığı diskoid lupus eritematozus olarak da görülebilir. Bu lezyonlar sıklıkla eritemli papül veya kalınlaşmış ve hipopigmente bir yapıya sahip yapışkanlı plakalardır. Diskolar lezyonlar malar bölgede veya güneşe maruz kalan diğer bölgelerde görülebilir. Kafa derisindeki lezyonlar disk biçiminde, geniş ve sıklıkla kalıcı alopesi yol açar. Alopesi; kısmen saçlı derideki inflamatuvar değişikliklerle ilişkilidir. Saç tellerinde incelmeye hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği gibi; kullanılan kortikosteroidler, siklofosfamid, azotiopürin gibi ilaçlarla gelişebilir. Bunun ayırımı yapmak çok güçtür.¹⁹

Renal tutulum: Renal tutulum SLE'nin ciddi bir tutulumu olup önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.1950'lerde % 50 olan 5 yıllık sağ kalım son 15 yıl içinde % 80'e kadar artmıştır yine de renal yetmezliğe ilerleme hızında bir değişiklik olmamıştır. Lupus nefriti olan hastalarda en sık görülen bulgular; proteinüri, hematüri, piyüri, bun/kreatin değerinde yükselme ve hipertansiyondur. Böbrek tutulumu tipini belirlemede renal biyopsi önemlidir. Çoğu lupus hastasının böbrek biyopsisi ışık mikroskopisinde, elektron mikroskopisinde ve immunfloresanda değişik özellikler gösterir. Renal tutulum glomerülonefrit olabileceği gibi interstisyel nefrit, trombotik mikroanjiyopati, vaskülit, arterioloskleroz ve lupus vaskülopati olarak da görülebilir. Biyopsi endikasyonları; yeni ortaya çıkmış veya gittikçe artan proteinüri, akut böbrek yetmezliği ve tedaviye yanıt alınamaması veya tedaviden sonra nüks olarak sınıflandırılabilir. Renal tutulum, 24 saatlik idrarda 1 g/gün proteinüri veya daha düşük olan hastalarda bile görülebilir.²⁰ Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması tarafından yapılan sınıflama 2003 yılında Uluslararası Nefroloji Birliği/Böbrek Patolojisi Derneği tarafından lezyonların daha iyi tanımlanması ve sınıflanması üzere revize edildi. Sınıflandırma, ışık mikroskopunda, immunofloresan boyama ve elektron mikroskopisinde görülen değişiklikler üzerine kurulmuştur.

A. Orijinal WHO Klasifikasyonu16:

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

KLAS 2: Mezangial Glomerulonefrit

a) Işık mikroskopisinde normoseluler 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 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) Işık mikroskopisinde normoseluler 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 lezyonlarla birlikte

c) Aktif ve sklerozan lezyonlarla birlikte

d) Sklerozan lezyonlarla birlikte

KLAS 5: Diffüz membranöz glomerulonefrit

a) Pür membranoz 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

Genel olarak Klas 1(biyopside normal bulguların saptanması), mükemmel bir prognoza sahiptir. Klas 2(mezangial hipertrofi ve mezangial immün depozitler) de genellikle iyi prognoza sahiptir. Klas 3(kapillerler boyunca bulunan immün depozitlerle birlikte mezangial ve endotelyal proliferasyon fakat % 50'den az glomerul tutulumu mevcut) orta derece prognoza sahiptir. Klas 4(Glomerulun % 50'sinden fazlası tutulmuştur kresent formasyonu ile sonuçlanabilen hücre proliferasyonu mevcuttur) kötü prognoza sahiptir ve agresif immüno-supresif tedavi ile yanıt alınabilir. Klas 5(subepitelyal immün depozitlerle birlikte membranöz glomerulonefrit) olan hastaların 2/3'ünde nefrotik düzeyde proteinüri 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 mevcuttur. Hastalarda glomerulopatilere ek olarak, vasküler ve tubulointertisyel patolojiler de gözlenebilir. Vasküler lezyonlar intravasküler trombozis, ateroskleroz ve nekrotizan vaskülitir. Genellikle intertisyel inflamasyon, fibrozis ve tubuler epitel değişiklikleri lupus nefritinin tüm formlarına eşlik eder fakat ciddi aktif tubulointertisyel nefrit genellikle Klas 3 ve Klas 4 glomeruler lezyonlara eşlik eder.^{20,21} SLE nefritinde güncel tedavi yaklaşımlarına rağmen %10 hastada son dönem böbrek yetmezliği gelişir.²² Başka organ tutulumu olmayan SLE nefritli hastalarda yapılan agresif tedavi hastaya yarar sağlamaksızın enfeksiyon olasılığını artırabilir. Ek olarak bu hastaların hipertansiyon ve dislipidemi gibi ek sorunları da mevcuttur ve hızlanmış ateroskleroza önlemek için tedavi edilmesi gerekir. Diyaliz tedavisi altındaki hastalarda da özellikle antifosfolipid antikor pozitifliği olan hastada venöz tromboz riski artmıştır. SLE nefritli hastaların çoğu böbrek transplantasyonu için uygun adaydır. Transplantasyon sonrası hastalık aktivitesini değerlendirmek transplantasyon sonrası kullanılan immüno-supresif tedavilerden sonra çok mümkün olmayabilir. SLE ve antifosfolipid antikor pozitifliği olan hastalar greft trombozu için risk altındadır ve perioperatif dönemde bile böbreği kaybedebilirler. Bu alt kümeye dahil olan hastalar trombozu önlemek için ek tedavilere ihtiyaç duyabilirler.

SLE'li hastalarda tip 1 ve tip 4 renal tübüler asidoz vakaları bildirilmiştir.²³ Tübüler basement membran antikorunun interstisyel nefrite yol açtığı bildirilmiştir. SLE'li hastalarda çok nadir olmasına rağmen nefrotik sendromun grldği olgularda renal ven ve inferior vena kavaya kadar uzanan tromboz olabilir. SLE overlap Sjögren hastalarında da intersitisyel nefrit gözlenir. İNFLAMATUVAR aseptik sistit SLE'li hastalarda görülebilir ve aktif lupus glomerülonefritin bir bulgusu mu yoksa infeksiyona sekonder olarak mı gelişti ayırıcı tanı zorlayıcı olabilir.^{24,25}

Nöropsikiyatrik tutulum: SLE'de nöropsikiyatrik tutulumun teşhisi hala zordur. Amerikan Romatizma Akademisi (ACR) tarafından Nöropsikiyatrik zel Komite Lupus Nomanklatr standart bir terminolojiyi önerdi. SLE'nin nöropsikiyatrik sendromları için 22 sendromun içinden 19 tanesinin lupusa spesifik olarak değerkendirildi. Bu sınıflandırma santral sinir sistemi tutulumu ve periferik sinir sistemi tutulumu olmak üzere ikiye ayrılır.^{26,27}

Santral sinir sistemi tutulumu:

- o Akut konfüzyon hali
- o Kognitif işlev bozukluğu
- o Psikoz
- o Duygudurum bozukluğu
- o Anksiyete bozukluğu
- o Baş ağrısı
- o Serebrovasküler olay
- o Miyelopati
- o Hareket bozukluğu
- o Demiyelinizan sendrom
- o Nöbet bozukluğu
- o Menenjit

Periferik Sinir Sistemi Tutulumu:

- o Kranial nöropati
- o Polinöropati
- o Pleksopati

- Mononöropati
- Guillain-Barré sendromu
- Myastenia gravis
- Otonomik bozukluk

Bunlardan birisi de 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 baş ağrısıdır. Aktif migren ağrıları hastalık aktivitesi arttığında raynaud fenomeni varlığında ve antifosfolipid antikor varlığında daha sık görülür.²⁸ Bu hastalarda aseptik menenjit(ilacın indüklediği), oral kontraseptif, sülfanamid, trimetoprim ve diğer ilaçlara bağlı psödötümör serebri, santral sinir sistemi enfeksiyonu, tümör, kafein yoksunluğu, intrakranial oklüzyon ve vasküler hemorajiler dışlanmalıdır. SLE'li hastalarda nöbetler fokal ya da jeneralize olabilir. Tonik-klonik nöbetler diğer epilepsi tiplerine göre çok daha sık görülür. Eşlik eden enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar veya iyatrojenik komplikasyonlar nöbet görülmesi için yüksek risk teşkil eder. Nöbet görülme sıklığı başlangıçtaki hastalık aktivitesi yüksek olanlarda daha önceden nöropsikiyatrik hastalık öyküsü varsa, anti-Smith ve anti-kardiyolipin antikorları pozitif olan hastalarda artmaktadır. Genel prognoz hastaların enfeksiyon durumları yoksa ve komorbid hastalıklar eşlik etmiyorsa iyidir.²⁹ Serebrovasküler olaylar emboli veya tromboz olarak görülebilir ve yaklaşık % 90'ı iskemik, % 10'u hemorajiktir. SLE tanısından itibaren 5 yıllık bir öykü SVO için önemli bir risk faktörüdür. Daha önceden geçici iskemik atak öyküsü olan ve kardiyak kapak hastalığı olan hastalarda SVO riski artmıştır.³⁰ Psikoz; delüzyon ve/veya halüsilasyonlarla karakterize, gerçeği algılamada bozukluktur. SLE'li hastaların % 60'ında psikoz görülür. Hastalığın erken döneminde görülür ve uzun süren yoğun immünsüpresif tedavi ile selim seyirli olur. Aniden başlayan psikoz, daha önceden bilinen psiyatrik öykü veya presipitan bir nedenin olmaması hastada NP-SLE düşündürmelidir. Major depresyon, anksiyete, panik bozukluğu gibi ciddi afektif bozukluklar NP-SLE belirtileri olabilir fakat bu psiyatrik problemler, kronik hastalığa bağlı veya diğer psikososyal faktörlerle ilişkili olabilir. Diğer anormallikler aseptik

menenjit, demiyelizan sendrom, koreiform bozukluklar gibi hareket bozuklukları ve santral miyelopati. Bu hastalarda tanı için dikkatli bir anemnez alınması ve uygun tetkiklerin yapılması gerekmektedir.³¹ Menengial irritasyon bulguları mevcut olan hastada, menejit düşünülebilir. SLE ilişkili demiyelinizan sendromların, Multipl Skleroz'dan ayrılması çok zordur. Nöropsikiyatrik lupus tanısı klinik ile konur. Hastada olası metabolik(sepsis, üremi, malign hipertansiyon vs.) gibi nedenlerin dışlanması gerekir. Hastalarda EEG anormallikleri görülür fakat nonspesifiktir. Bilgisayarlı tomografi serebral enfarktüs, kanama ve kortikal atrofi gibi bulguları gösterebilir fakat nöropsikiyatrik lupus tanısı koymak için gerekli değildir. Periferik sinir sistemi çeşitli şekillerde tutulabilir. Guillan-Barre, Myastenia Gravis gözlenebilir. Kranial sinirler de tutulabilir.³²

Gastrointestinal tutulum: SLE gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabilir. Bu tutulum özofagus hastalığı, mezenterik vaskülit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, pankreatit, karaciğer hastalığı ve peritonit olarak görülebilir. Hastaların yaklaşık % 50'sinde SLE'nin gastrointestinal tutulumu olmadan da anoreksi, mide bulantısı ve kusma görülebilir.³³ Özofagus belirtileri disfaji ve odinofajiyi içerir. Raynaud fenomeni varlığında hazımsızlık ve özofageal aritmiler sık görülür. HnRNP1 protein A1'e karşı antikoru SLE overlap skleroderma hastalığı ile ilişkili bulunmuştur. Nadiren vaskülit ile ilişkili olarak özofageal perforasyon görülmüştür. Aktif lupus hastalığı olanlarda en ciddi gastrointestinal tutulumu mezenterik arter/ven sisteminde vaskülit ve tromboz görülmesidir. Abdominal angina veya alt karın ağrısı tipiktir; haftalar ya da aylar boyunca ortaya çıkar. Şüphe varsa arteriyografi ile vaskülit varlığı araştırılmalıdır. Akut karın bulunan SLE hastalarında BT taramasında en yaygın bulgu iskemik bağırsak hastalığıdır ve acil laparoskopi gerekebilir. Mezenterik damar trombozunda antifosfolipid antikor pozitifliği barsak enfarktüsüne yol açabilir, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Lupus enteriti yaygın olarak jejunum ve ileumu etkileyen ve klinik olarak karın ağrısı olarak ortaya çıkan durumdur. Barsak duvarında kalınlaşma, dilate bağırsak ansları ile karakterizedir.³⁴ Aktif lupus enteriti olan hastalarda barsak duvarı biyopsisinde lenfositik infiltrasyonu içeren mukozal inflamasyon gözlenir. Bu hastalarda anti-endotel hücre antikoru titresi yüksek bulunur.³⁵ Asit, peritonit ile ilişkili olabilir ve vakaların yaklaşık % 11'inde bulunur. Bununla birlikte otopsi serilerinde % 60'a varan peritoneal inflamasyon bulguları saptanmıştır.

Aktif lupus hastalarında diğerk sistem tutulumlarına yönelik verilen tedavi ile asit ve karın ağrısı geriler. Çok az sayıda bir hastada asit kronikleşir. Akut pankreatit, lupuslu hastaların % 5 ile % 10'unda görülür ve bunların % 22'sinde de hastalığın ilk klinik belirtisi olabilir. Lupusta akut pankreatit mortalitesi % 27 daha yüksektir ve bu SLE ile ilişkili olmayan pankreatit mortalitesinden daha yüksektir. Steroidler ve immunsüpresif ilaçlar, tedavi seçeneği olmakla birlikte tek başlarına ve/veya tiazid diüretikler, azotiopürin kullanımı pankreatiti indükleyebilir.³⁶ Hepatik tutulum sık görülür ve genellikle artmış karaciğerk enzimleri ile prezente olur. Hepatik tutulum aktif SLE ile birlikte görülebileceği gibi ve eş zamanlı uygulanan ilaçların yan etkisine bağlı da gelişebilir. SLE tutulum özellikleri arasında kronik aktif hepatit, siroz, granümatöz hepatit, kronik persistan hepatit ve hepato-steatoz vardır. SLE'de karaciğerk tutulumu antifosfolipid antikör varlığında daha sıktır ve yine bu antikör pozitifliğinde hepatik enfart, Budd-Chiari sendromu, venookluzif hastalık, nodüler rejeneratif hiperplazi daha sık görülür.³⁷

Pulmoner tutulum: SLE'de birincil pulmoner tutulum özellikleri; anormal akciğerk fonksiyon testleri, plörezi, akut veya kronik pnömoni, pulmoner hemoroji, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon gözlenir. SLE hastalarında pulmoner fonksiyonda görülen yaygın anormallik azalmış tidal hacim ve zorlu vital kapasite ile kısıtlayıcı paterndir. Pulmoner fonksiyon testlerinde görülen restriktif paternin nedenleri arasında plevrit, myozite sekonder kas tutulumu ve frenik sinir paralizisi gözlenir. Plevral tutulum, hastaların % 30-60'ında bildirilmiştir. Plevral ağrı, plevral tutulumu yansıtır buna karşın plevral tutulumda akciğerk grafisi bulguları her zaman görülmez. Plevral tutulumun otopsi bulguları SLE'li hastaların % 93'ünde görülmüştür. Plevral efüzyonlar sıklıkla minimaldir fakat bazen masif olarak da görülebilir ve bazen bilateral olabilir. Plevral efüzyon varlığında tedaviye başlanmadan önce torasentez yapılarak plevral mayi incelenmeli ve enfeksiyon gibi nedenler dışlanmalıdır. SLE'li hastaların plevral mayisi genellikle glikoz yüksek, düşük laktat dehidrogenazın olduğu eksüda vasfındadır.³⁸ Lupus pnömonisi başlangıçta akut veya kronik olarak görülebilir. Akut lupus pnömonisi SLE'nin yaygın organ tutulumunda ortaya çıkar klinik olarak hastada nefes darlığı, ateş, öksürük, plöretik ağrı, göğüs ağrısı ve hemoptizi eşlik eder. Akut lupus pnömonisi bilgisayarlı toraks tomografisinde tek taraflı veya bilateral alveolar infiltratta buzlu cam görünümü gözlenir. Bazen BT'de akciğerk tüberkülozunu taklit

eden miliyer nodüler görünüm gözlenir. Hastadan diğer pnömoni nedenleri dışlanmalı ve ekarte edilene kadar ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Ayırıcı tanıda enfeksiyonlar(bakteryal ve fungal), hemoraji ve emboli değerlendirilmeli, ekarte etmek için bronkoalveolar lavaj yapılmalı hatta bazı hastalarda yetersiz kalınan durumlarda açık akciğer biyopsisi de yapılmalıdır.³⁹ Kronik lupus pnömonisi, kronik öksürük, egzersiz sırasında ortaya çıkan dispne fizik muayenede akciğer bazallerinde krepitan raller olarak görülen kendini intersitisyel akciğer hastalığı benzeri tablo ile gösterir.⁴⁰ Diffüz alveolar hemoraji SLE'de çok ciddi bir durumdur. Mortalite oranları % 50 ile % 90 arasında değişmektedir. Karakteristik bulgu nefes darlığı, öksürük, ateş aniden ortaya çıkması ve hemoglobinde dramatik bir düşüş görülmesidir. Hemoptizi hastaların sadece % 50'sinde mevcuttur. Karakteristik histopatoloji ile diffüz intraalveoler kanama bozulmamış eritrositler ve hemosiderin yüklü makrofajlar görülmesidir. Diffüz alveolar hemoraji genellikle pulmoner vaskülitten kaynaklanır. Bronkoalveoler lavajlı bronkoskopi Diffüz alveoler kanamayı teşhis etmek ve enfeksiyonu dışlamak için uygulanmalıdır.⁴¹ Lupus hastalarında pulmoner hipertansiyon, hastalık seyrinde tutulum olarak görülebileceği gibi hastalık süreci veya pulmoner emboli, kalp kapak hastalığı, intersitisyel akciğer hastalığı gibi ek hastalıklara bağlı da ortaya çıkabilir. SLE'li hastalarda % 0,5 ile % 14 oranında bulunur. Pulmoner hipertansiyonu olan SLE'li hastalarda sağkalım idiyopatik pulmoner hipertansiyonu olan hastalara oranla daha düşüktür. Başlangıç semptomları nonspesifiktir ve egzersiz dispnesi, yorulma, öksürük, kilo kaybı genellikle sinsice gelişirler. Ekokardiyografi pulmoner hipertansiyonu saptamak için en önemli noninvaziv tarama tanı aracıdır. Şüpheli bir bozukluk saptandığında sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır.⁴² SLE'li hastalarda derin ven trombozu sıklığı artmıştır ve bununla ilişkili olarak pulmoner emboli sıklığı artar. Pulmoner emboli için esas risk faktörü antifosfolipid antikor pozitifliğidir.

Hematolojik Tutulum: SLE'de eslik eden cilt, eklem, santral sinir sistemi, kardiyopulmoner sistemle ilişkili problemler olmaksızın hastalığın sadece anemi, lökopeni veya trombositopeni ile baslangıcı nadirdir. SLE'de görülen sık sitopeniler; anemi, lökopeni veya lenfopeni, trombositopeni SLE'nin sık görülen bulgularıdır. SLE'li hastaların % 50'sinde anemi var olup SLE hastalarında anemi nedenleri kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi, bunu takiben otoimmün hemolitik anemi(klinik ve laboratuvar olarak kanıtlanmış) SLE hastalarının yalnızca % 10'unda pozitifdir.

SLE'deki anti-eritrosit antikorları genellikle "Ilık tip IgG" antikorudur. Hemolitik aneminin diğer nedenleri arasında ilaçlar, enfeksiyonlar ve mikroanjiopatik hemolitik anemi vardır.⁴³ Pernisiyöz anemi SLE'li hastalarda görülür. Bu hastalarda anti-intrinsik antikorları pozitif, megaloblastik anemi ve düşük kobalamin seviyeleri saptanır.⁴⁴ SLE'de beyaz küre anormallikleri sıklıkla görülür. Eğer lupusa sekonder lökopeni gelişmiş ise kemik iliği normaldir. Aktif lupusta beyaz küre ek bir problem olmadığı sürece nadiren 1500/mm³ ün altına iner. Bazı durumlarda nötropeni yüksek doz kortikosteroid tedavisi veya kemik iliğini baskılayan ajanların tedavide kullanılmasından kaynaklanır. Nötropeni kemik iliğinde granülosit koloni biriminin otoantikorlarla tahrip olmasından gelişebilir. SLE'li hastalarda lenfopeni çok faktörlüdür ve sıklıkla lenfositlere karşı gelişen antikorlarla ortaya çıkar. Orta, belirgin lenfopeni genellikle daha yüksek hastalık aktivitesini gösterir ve enfeksiyon yatkınlığı için ciddi bir risk faktörüdür.⁴⁵ SLE'de trombositopeni iki ayrı alt grupta tanımlanmıştır. Birincisi ağır aktif multisistem tutulumunun olduğu trombositopeni ve ikincisi izole trombositopenidir. Eskiden trombositopeniye yönelik agresif tedavi gerektiren eğilimler izlenirken şimdilerde hastalarda genellikle ciddi kanamalar olmaksızın 50.000 mm³'ten daha düşük trombosit sayısı da klinik olarak izlenebilir. SLE'de antiplatelet antikorları pozitif olmasına rağmen bu trombositopeni ile ilişkili değildir. SLE'de refrakter trombositopeni çok az gözlenmesine rağmen böyle durumlarda antifosfolipid antikor sendromu da araştırılmalıdır. Diğer bir trombositopeni nedeni trombotik trombositopenik purpura olabilir ve SLE'nin bir komplikasyonu olarak gözlenebilir. TTP, trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi, santral sinir sistemi defisitleri, renal disfonksiyon ve ateş ile seyreder. Birçok hastada TTP'nin başlangıcı SLE tanısı konduktan sonra ortaya çıkar. SLE'de görülen diğer trombositopeni nedenleri arasında kusurlu kollogen oluşumu ve vWF eksikliği görülür. Ayrıca SLE'de görülen enfeksiyonlar ve kullanılan ilaçlar da trombositopeni yapabilir.^{46,47} SLE'de hastalarda miyelofibrozis vakaları bildirilmiştir ve hastalığın tedavisinde kullanılan immünsüpresif ilaçlar ile geri dönüşümlü olabilir. SLE'li hastalarda pansitopeni kemik iliği biyopsisinde görülen hücrel hipersellülarite, artmış retikülin proliferasyonu, plazmositozis, diseritropoezis, miyelofibroz ve nekrozdan kaynaklanabilir. İlaçlar özellikle immünosüpresif ajanlar ve enfeksiyonlar, hemofagositik sendrom da SLE'li hastalarda diğer pansitopeni nedenleridir.⁴⁸

Kardiyovasküler tutulum: Kardiyovasküler olaylar, SLE'de mortalite ve morbidite üzerinde en büyük rolü oynayan faktörlerdendir. Kardiyak tutulum; kalp kapakları, miyokard, iletim sistemi, perikardiyum gibi kalbin herhangi bir komponentinde olabilir.⁴⁹ SLE'de gözlenen en yaygın kardiyak tutulum perikardite sekonder gelişen perikardiyal efüzyondur. SLE'li hastaların %30'undan ekoda perikard efüzyonu saptanır. Perikardit en sık gözlenen kardiyak manifestasyondur ve genellikle nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara iyi yanıt verir ve nadiren tamponad gözlenir. Tamponad gelişiminde yüksek doz kortikosteroid tedavisi ve perikardiyosentez gerekebilir. Akut perikardit nadirdir ve genellikle plörezi, plevral efüzyonla birlikte yaygın serozit söz konusudur. SLE'li hastaların % 10'unda klinik olarak myokardit gelişmesine rağmen, otopsi bulgularında myokardit % 50'ye varana kadar görülür. SLE'li bir hastada açıklanamayan taşikardi, ileti kusurları, aritmiler, açıklanamayan kardiyomegali görülmesi durumunda mutlaka myokardit akla gelmelidir.⁵⁰ Myokarditi olan bir hastada genellikle perikardit ve SLE'nin diğer organ tutulumları da mevcuttur. Endomiyokardiyal biyopside anormal derecede kalınlaşmış küçük damar duvarları, düz kas hücrelerinde hiperplazi ve lenfositik, plazmasitik infiltratlar görülür. Miyokard tutulumunun yanı sıra, SLE'li hastalarda kalpte otonomik disfonksiyon da gözlenir. Kapak tutulumu SLE'de sıktır ve hastaların % 60'ında ekoda kapakta vegetasyon olarak görülür. Diffüz kapak kalınlaşması en sık görülen anomalidir ve en çok mitral ve aort kapağı etkiler. Verrüköz vejetasyonlar libman-sacks endokarditi olarak bilinir ve hastaların % 43'ünde görülür. Libman-sacks endokarditi herhangi bir kapağı veya birden fazla kapağı tutabilir. Koroner vaskülit SLE'de oldukça nadir görülür ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi yoktur. İmmünopatolojik çalışmalar kan damarı duvarlarında immün kompleks birikimleri olduğunu göstermiştir.⁵¹ Lupusta koroner arter hastalığı daha sık görülür ve hızlanmış ateroskleroz mevcuttur. Hızlandırılmış ateroskleroz SLE hastalarında koroner arter hastalığı, serebral vasküler hastalık ve periferik damar hastalığında riski artırır. Koroner arter hastalığı, SLE'de önemli bir morbidite nedenidir. Kadınlarda koroner olayların görülme sıklığı üzerine çalışmalar SLE'li hastalarda, 35-44 yaş aralığındaki hastaların miyokard infarktüsü geçirme olasılığının aynı yaş grubuna göre 50 kat fazla olduğu bildirilmiştir. SLE'li hastalarda ateroskleroz için hem geleneksel hem de geleneksel olmayan risk faktörlerinde artış vardır. Geleneksel risk faktörleri örneğin hipertansiyon, diabetes mellitus, metabolik sendrom ve dislipidemi

SLE hastalarında daha yaygındır. Ateroskleroz riski, geleneksel olmayan risk faktörlerinin varlığı ile böbrek yetmezliği, oksidize olmuş düşük yoğunluklu lipoprotein düzeyleri ve prematür over yetmezliği ile daha da artar.⁵²

Endokrin tutulum: SLE kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü için bu cinsiyet hormonları ile ilişkili bulunmuştur. SLE'li kadınlarda androjen sevipleri düşük bulunmuştur, hatta hastalık aktivitesi fazla olanlarda daha düşük seviyededir ve östrojen aktiviteleri artmıştır.⁵³ Erkek lupuslu hastalarda ise sertoli hücre fonksiyonları etkilendiğinden spermatozoa ve testiküler anormallikler daha fazla görülür.⁵⁴ Her iki cinstede de % 20 oranında hiperprolaktinemi görülür ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi yoktur. Hiperprolaktinematik hastalar prolaktin düzeyi normal olan hastalara göre tedaviye daha az yanıt verirler. Prolaktin seviyeleri ile anti-dsDNA arasında korelesyon olduğu bildirilmiştir.⁵⁵ Adrenal yetmezlik, adrenal bezlerin enfaktüsüne veya adrenal damarların arteriyel trombozuna sekonder gelişir ve antifosfolipid antikör varlığında bu oran fazladır. SLE'li hastalarda tiroid fonksiyon testi anormalliklerine sık rastlanır ve hipotiroidizm ön planda görülür.⁵⁶

Göz tutulumu: SLE gözün herhangi bir kompartmanını tutabilir ama en sık keratokonjonktivitis sicca ve retinal vasküler anormallikler görülür. SLE'li hastaların % 60'ında kuru göz vardır. Retinal vasküler değişiklikler immun kompleks aracılı mikrovasküler tromboz sonucu meydana gelir. SLE hastalarında en yaygın görülen retinal değişiklikler intraretinal kanamalardır. Diğer oküler anormallikler; periferik ülseratif keratit, koroidopati, üveal efüzyonlar, retina dekolmanı, optik nevrit ve açık açılı glokomdur. Bu patolojiler primer hastalığın tutulumu olabileceği gibi tedavi komplikasyonları olarak da gelişebilir. Örneğin kortikosteroid kullanımı sonrası glokom, katarakt ve satral seröz retinopati görülmesi, antimalaryal ilaçların kullanımı sonrası makülopati yaygın görülür.⁵⁷

2.1.5. Sle ve Enfeksiyon

SLE'li hastalarda görülen enfeksiyonlar hastaneye yatış gerektiren, en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ölümlerin, % 20-55'inden sorumludur. Bu eğilim; immunolojik ve genetik defektler (kompleman eksiklikleri, mannoz bağlayıcı lektin gen polimorfizmleri, CRP gen polimorfizmleri, yüksek FcγIII, osteopontin polimorfizmi) ve hastalığın ciddi seyirinde kullanılan geniş spektrumlu

immunosupresif ajanlar nedeniyledir. Birçok çalışmaya göre enfeksiyon için risk faktörleri; steroid, siklofosamid kullanımı, ciddi lupus sonrası gelişen organ hasarı, böbrek ve santral sistemini tutan ciddi lupus alevlenmeleri ve yüksek hastalık aktivasyon indeksi (SLEDAI)'dir. Steroidler ve siklofosamid en güçlü risk faktörleridir. Bu ilaçların enfeksiyon üzerindeki etkileri doz bağımlıdır. Enfeksiyonların yarısından fazlası viral, yaklaşık % 40 kadar bakteriyeldir. Bakteriyel enfeksiyonun odak noktaları(üriner sistem, solunum yolu ve deri) lupusu olmayan hastarla benzerdir. SLE'deki en spesifik viral enfeksiyon, herpes zoster enfeksiyonudur. SLE hastalarında mantar ve protozoal enfeksiyonlar da daha sıktır. Hepatit B enfeksiyonları SLE ile birliktelik açısından daha sık bulunur. Virüsün yeniden aktivasyonu bu hastalar için bir risk olup hastaların takibinde viral yükün seri olarak takip edilmesi gerekir ve bu nedenle hastalar viral yüklerinin seri olarak izlenmesine ihtiyaç duyarlar.^{58,59}

2.1.6. Sınıflama Kriterleri

SLE sınıflama kriterleri 1971'de belirlenmiş, 1982 ve 1997 yılında revize edilmiş kriterlerdir. Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Kliniği (SLICC) 2012 yılında, 1997 Amerikan Romatizma Kolejinin (ACR) sınıflandırma kriterlerinin eksik ve zayıf yönlerini gidermek için geliştirilen sınıflandırma kriterlerini revize etti.⁶⁰ Örnek olarak, 1997 ACR kriterlerinin en büyük kısıtlamalardan birisi, biyopsi ile teyit edilmiş lupus nefriti olan hastaların diğer kriterleri karşılamadığı için tanı koymada yetersiz kalmasıdır. ACR kriterleri ile ilgili diğer endişeler arasında, malar döküntüsü ve fotosensitivite gibi cilt döküntülerinin kriterler arasında olmasına rağmen diğer kutanöz bulguların(makülopapüler veya polisiklik döküntüleri gibi) eksikliği ve SLE'nin birçok nörolojik bulgusunun ihmal edilmesi(miyelit gibi) yer alır. ACR kriterleri ayrıca düşük serum seviyeleri kompleman düzeyleri ile ilgili klinik bilgileri içermemektedir. Tablo 1 de SLICC kriterleri görülmektedir.⁶¹

Tablo 1. SLE tanı kriterleri

KLİNİK KRİTERLER

1. Akut kutanöz lupus	<ul style="list-style-type: none">○ Lupus malar döküntüsü dahil (malar diskoid olursa sayma)<ul style="list-style-type: none">○ Büllöz lupus○ SLE'nin toksik epidermal nekroliz varyantı○ Makülopapüler lupus döküntüsü○ Işığa duyarlı lupus döküntüsü○ Veya subakut kutanöz lupus<ul style="list-style-type: none">§ (Bazen postenflamatuvar dispigmentasyon ya da telenjektazilerle birlikte skarlaşmadan çözülmüş inatçı indüksiyon psoriform ve/veya halka polisiklik lezyonlar)
2.Kronik kutanöz lupus	<ul style="list-style-type: none">○ Klasik diskoid döküntü dahil<ul style="list-style-type: none">○ Lokalize (boynunun üstünde)○ Jeneralize (boyun üstünde ve altında)○ Hipertrofik (verrucous) lupus○ Lupus pannikülit (profundus)○ Mukozal lupus○ Lupus erythematosus tumidus○ Chillblains lupus<ul style="list-style-type: none">§ Diskoit lupus / liken planus çakışması
3.Oral ülserler	<ul style="list-style-type: none">○ Damak, bukkal, dil○ Vaskülit, Behçet, enfeksiyon (herpes), enflamatuvar bağırsak hastalığı, reaktif artrit ve asidik gıdalara bağlı ülserler gibi diğer nedenlerin yokluğunda
4.skar bırakmayan alopesi	<ul style="list-style-type: none">○ Görülebilen kırık tüylerle diffüz incelme veya saç kırılma hızında artış○ Alopesi areata, ilaçlar, demir eksikliği ve androjenik alopesi gibi başka nedenlerin yokluğunda
5. sinovit/artrit	<ul style="list-style-type: none">○ İki veya daha fazla eklemi etkileyen efüzyon ve şişme ile karakterize○ İki veya daha fazla eklemi etkileyen 30 dakikadan fazla süren sabah tutukluğu ile karakterize artrit
6.serözit	<ul style="list-style-type: none">○ Tipik plörezi(1 günden fazla süren)○ Plevral efüzyon veya plevral frotman

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tipik perikardiyal ağrı(1günden fazla süren, yatmakla artan öne eğilmekle düzelen) ○ Perikardiyal efüzyon veya perikardiyal frotman veya ekg de perikardit bulgular
7.renal tutulum	<ul style="list-style-type: none"> ○ İdrar protein kreatin oranı veya 24 saatlik idrarda protein miktarının 500 mgdan fazla olması idrar sedimentinde eritrosit slendirleri veya renal biyopsi ile lupus nefritinin tespiti
8.nörolojik tutulum	<ul style="list-style-type: none"> ○ Nöbet, psikoz, mononöritis multiplels, myelit, periferal veya kraniyal nöropati, akut konfüzyonel durum
9.lökopeni/lenfopeni	<ul style="list-style-type: none"> ○ En az bir kez lökosit sayısının 4000'in altında ○ En az bir kez lenfosit sayısının 1000'in altında olması
10.hemolitik anemi	
11.trombositopeni	<ul style="list-style-type: none"> ○ En az bir kez 100000'in altında olması

İMMÜNOLOJİK KRİTERLER

1.ANA POZİTİFLİĞİ	
2.ANTİ-DSDNA POZİTİFLİĞİ	
3.ANTİ-SM POZİTİFLİĞİ	
4.ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR POZİTİFLİĞİ	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lupus antikoagülan ○ Orta veya yüksek titre antikardiyolipin (IgA, IgG veya IgM) ○ Anti-β2 glikoprotein I (IgA, IgG veya IgM)
5.DÜŞÜK KOMPLEMAN DÜZEYİ	Düşük C3/Düşük C4/Düşük CH50
6.DİREK COOMBS POZİTİLİĞİ	Hemolitik anemi yokluğunda

2.1.7. Aktivasyon İndeksleri

SLE’de aktivasyon indeksleri hastaya uygun tedavi rejiminin belirlenmesinde, daha önceki tedavi rejimlerine yanıtın değerlendirilmesinde, hastalığın aktivite ve şiddetinin belirlenmesinde yardımcı olur.⁶² Hastalık aktivitesi için skora sistemleri örnekleri, Sistemik Lupus Eritematosus Hastalık Aktivitesi Endeksi (SLEDAI), Ulusal Değerlendirme-SLEDAI (SELENA/SLEDAI), Sistemik Lupus Aktivite Ölçümü (SLAM), İngiliz Adaları Lupusu Değerlendirme Grubu (BILAG), Avrupa Konsensüs Lupus Aktivitesi Ölçümü (ECLAM), Sistemik lupus uluslararası işbirliği klinikleri American College of Rheumatology hasar endeksi (SLICC/ACR-DI) hastalık başlangıcından sonra oluşan birikmiş hasarı ölçmek için kullanılır.

Tablo 2. SLE-DAİ

Epilepsi	8
Psikoz	8
Organik beyin sendromu	8
Görme ile ilgili bulgular	8
Kraniyal sinir tutulumu	8
Lupus başağrısı	8
İnme	8
Vaskülit	8
Artrit	4
Myozit	4
Silendirler	4
Hematüri	4
Proteinüri	4
Piyüri	4
Yeni malar rash	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	1
Toplam skor	105

2.1.8. Sistemik Lupus Eritematozus'ta Otoantikolarlar

ANA pozitifliği, birçok otoimmün romatolojik hastalıkta gözlenebilir. Yüksek titre ve sıklıkta SLE'de gözlenir. ANA'nın tesbiti, lupusun immunolojik tansında ilk adımdır. ANA pozitifliği hastaların % 98'inde gözlenir ve çok sayıda nükleer antijene karşıdır. Düşük oranda SLE'li hastalarda ANA negatifliği olabilir. Bu durum daha çok deri döküntüsü, fotosensitivite, raynaud fenomeni ve serozitle karakterize ANA negatif lupus olarak bilinir. SLE'li hastalarda anti-dsDNA ölçümü hastaların tanısında ve hastalığın yönetiminde çok önemlidir. Çift sarmallı DNA'ya karşı gelişen antikordur ve %70 oranında gözlenir. Anti-dsDNA'nın hastalık alevlenmesi ve bazı spesifik organ tutulumuyla ilişkili olabileceğini gösteren ve bunun aksine bu korelasyonun düşük olduğunu gösteren, çalışmalar mevcuttur. Anti-dsDNA'nın ölçümünün iki önemli faydası vardır. Birincisi bu antikorun yüksek titreleri % 90'ın üzerinde SLE için spesifiktir yani tanısai önemi mevcuttur. İkincisi eğer düzeyinde yükselme gözleniyorsa, hastalıkta alevlenme olabileceği konusunda klinisyeni uyarmalıdır. Anti-dsDNA'nın yüksek düzeyleri ve özellikle düşük kompleman düzeyiyle birlikteyse lupus nefriti riskinin arttığını ve vaskuliti de düşündürmelidir. Eğer Anti-dsDNA düzeyi düşükse ssDNA 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 gözlenebilir. SLE için yüksek spesifiteye sahip otoantikolardan biriside Anti-sm dir. Prevalansı %5 ile %25 oranındadır. Herhangi bir klinik durumla korelasyon saptanmamıştır. Genellikle Anti-RNP pozitifliği ile birlikte dir. Anti-RNP SLE için spesifik değildir genellikle yüksek titreler birçok romatolojik hastalığın çakışmasında gözlenir. Ribozomal-P'ye karşı otoantikolar, SLE'de saptanır. Özellikle depresyon ve psikozla ilişkisi saptanmış ve bazı çalışmalarda nefrit ve hepatitle ilişkisi gösterilmiştir. Anti Ro/SSA ve Anti La/SSB otoantikoları SLE'de pozitifliği saptanan otoantikolardır. 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. Anti-La (SS-B) % 10 oranında gözlenir. Anti-Ro ile birlikte fosfolipidlere (antikardiyolipin veya lupus antikoagulan) karşı antikolar, arteryal venöz tromboz, fetal kayıp, trombositopeni riskini artırır ve % 50 oranında gözlenir. Antieritrosit antikoları % 60, antiplatelet antikoları % 30, antinöronal antikolar % 60 oranında gözlenir. SLE'de ANCA pozitifliği yapılan çeşitli

çalışmalarda farklı oranlarda saptanmıştır. SLE'de %(0–93) arasında değişen oranlarda pozitifliği saptanmıştır. 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 belirtilmiş. Bazı çalışmalarda özellikle lupus nefriti olan bireylerde, ANCA mevcudiyetinin olduğu fakat hedef antijenin cathepsin-G olduğu ve lupus nefritinin anticathepsin G antikoru ile korelasyonu olduğu öne sürölmüş. 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 ve 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 gözlenmektedir. Diğer immunolojik testler; dolaşan immun komplekslerin (C1C) düzeyi, lupus band testi pozitifliği ve kryoglobulinlerin varlığıdır. Hastalarda antifosfolipid antikoruvarının 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 saptanabilmektedir.⁶³

2.1.9. Tedavi

Sistemik lupus eritematosus için tedavi seçimi bireyselleşmiştir ve baskın semptomlara, organ tutulumuna, önceki tedaviye yanıt ve hastalık aktivitesi ve ciddiyetine bağlı değişir. Terapiyi belirlerken bireysel terapötik ajanlar ve hasta tercihlerinin yanı sıra yan etkileri de göz önüne alınmalıdır. SLE'nin kapsamlı tedavisinde, farmakolojik olmayan bazı önlemler ve diğer tıbbi müdahaleler, spesifik ilaç rejimlerine ek tedavi seçeneği olarak düşünölmelidir. Ultraviyole (UV) ışığa maruz kalınması, SLE'nin sistemik belirtilerini daha da şiddetlendirebilir veya indükleyebilir. Bu nedenle hastalar doğrudan veya yansıyan güneş ışığına ve diğer UV ışınlarına(örneğin; Flüoresan ve halojen farlar) maruz kalmamalıdır. Hem UV-A hem de UV-B'yi bloke eden ve güneş koruyucu faktörü (SPF) ≥ 55 olan güneş koruyucuları önerilir. SLE olan hastalarda fotosensitiviteye neden olabilecek ilaçlardan da kaçınılmalıdır.⁶⁴ SLE'de diyet değişikliğinin etkisi ile ilgili sınırlı veri mevcuttur.

Hastalık olarak aktif ve ateşli dönemde kalori miktarını artırmak gerekebilir. Hastalar dengeli bir diyet yediğinde vitaminlere nadiren ihtiyaç duyulur. Bununla birlikte günlük bir multivitamin, yeterli diyet alamayan hastalar tarafından alınmalıdır. SLE'li hastaların çoğunda, güneşe maruz kalmanın önerilmemesi sebebi ile 25- hidroksivitamin D'nin (kalsidiol) düşük serum seviyeleri vardır. D vitamini seviyeleri periyodik olarak izlenmeli ve düşük D vitamini seviyesine sahip hastalar ek D vitamini ile tedavi edilmelidir.⁶⁵ Akut hastalıklar döneminde oluşan hareketsizlik kas kütlelerinde hızlı bir kayıp, kemik mineralizasyonunda azalmaya neden olur ve yorgunluk hissi verir. Bu genellikle izometrik ve kademeli egzersizlerle yönetilebilir.⁶⁶ Hasta sigara içiyorsa mutlaka bırakmalıdır. Sigara içimin SLE aktivasyonuna neden olduğu bazı çalışmalarda saptanmıştır. Ayrıca sigara içimi hızlanmış ateroskleroza neden olduğundan SLE'li hastalarda koroner arter hastalığında artışa neden olur.⁶⁷ İmmünesupresif tedavi alan SLE'li hastalarda pnömokok ve grip aşısı yapılmalıdır fakat elde edilen antikor titreleri kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşüktür.⁶⁸

Antimalaryal İlaçlar: SLE'de medikal tedavide ilk tercih edilen ilaç hidroksiklorokin, klorokin olup kontraendikasyon olmadığı sürece her hastaya verilmelidir. Hidroksiklorokin genel konstitusyonel semptomlar, kas-iskelet sistemi üzerine ve mukokutanöz lezyonlar üzerinde iyileşme sağlar. Başlama dozu 400 mg'dır. Etkinliğin gözlenmesi için gereken süre 6–8 haftadır. Sistemik lupus eritematozus tedavisinde en geniş geçmişe sahip olan ilaçlar antimalaryallerdir. Amerika Birleşik Devletleri'de en sık tercih edilen antimalaryal grubu ilaç hidroksiklorokindir. Yapılan bir çalışmada hidroksiklorokin tedavisi kesilen hastalarda tedaviye devam eden hastalar ile karşılaştırıldığında 2,5 kat daha sık hastalık alevlenmesi görülmüştür. Sigara içiminin antimalaryal ilaç yanıtını etkilediğini belirten yayınlar mevcuttur. Nadir gözlenen fakat ciddi yan etkilerinden birisi, retinal toksisitedir ve % 0,5 oranında gözlenir. Antimalaryal ilaç kullanan hastaların 6-12 ay aralıklarla oftalmolojik muayene olmaları önerilmektedir. Hidroksiklorokin hipoglisemik etkisi bulunmaktadır. Tip 2 diyabeti olan hastalarda glisemik kontrolde gelişme sağlayabilmektedir.⁶⁹

Azatioprin: Steroidden kaçınılan, hafif ve orta hastalık aktivitesi olan hastalarda sıklıkla kullanılır. Ayrıca lupus nefriti gibi organ tutulumu olan hastalarda idame tedavisinde kullanılabilir. Azatioprinin başlıca yan etkisi özellikle TPMT (thiopurine

methyltransferase) enzim eksikliği olan hastalarda pansitopeni ile kendini gösteren akut myelotoksisitedir.

Siklosporin: Sistemik lupus eritematozusun B hücre tabanlı otoimmüniteden kaynaklandığı düşünülse de T hücrelerin de primer rolü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan hayvan çalışmalarında CD4+T hücre azalmasının hastalık başlamasını önlediği ve timusu olmayan farelerde SLE gelişmediği görülmüştür. Siklosporin, T lenfosit proliferasyonunu ve T hücre tabanlı cevabı inhibe eder; kortikosteroid dozunun azaltılmasını ve hastalık aktivasyonun iyileşmesini, proteinüri, lökopeni, trombositopeni ve kompleman düzeylerinde toparlama sağlar.⁷⁰

Siklofosfamid; SLE’de lupus nefritinde, MSS hastalığında, pulmoner hemorajide ve sistemik vaskülitte bir tedavi seçeneğidir. 1986’da NIH (National Institutes of Health) tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçları neticesinde difüz proliferatif glomerulonefriti olan hastalarda altın standart tedavi olarak yerini almıştır. Zayıf bir androjen olan danazolün özellikle trombositopeni ve hemolitik anemi gibi otoimmün sitopenilerde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.⁷¹

Intravenöz immünglobulin (IVIG): Fc reseptör blokajı, kompleman inhibisyonu ve T hücre/B hücre fonksiyonlarının immünmodülasyonunu sağlayarak etki ettiği düşünülmektedir. Ancak antifosfolipid sendromu gibi hiperkoagülabilitesi olan hastalarda tromboemboli riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.⁷²

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

Renal diyaliz ve transplantasyon: Renal diyaliz ve transplantasyon yapılması ile SLE’li hastalarda yaşam süresi uzayabilmektedir. Transplant yapılan SLE’li hastalarda uzun dönem renal graft yaşam süresi SLE’li olmayan hastalar ile benzer bulunmuştur. Lupus nefritinin transplante olan böbrekte tekrarlama riski %2 ile %30 arasındadır.⁷³

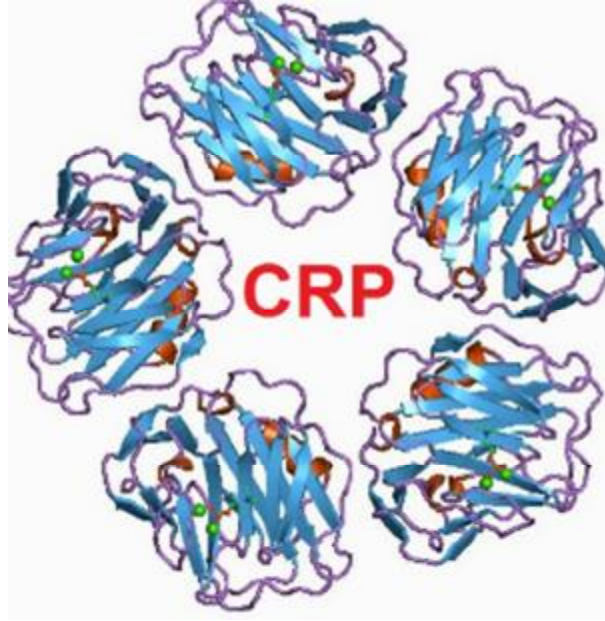
2.1.10. Güncel Tedaviler

Hastalık aktivitesinin kontrol edilemediği durumda; randomize kontrollü çalışmalarda klasik tedavi yaklaşımlarına üstünlüğü gösterilmemiş olsa da anti-CD 20 antikor tedavisi kullanılabilir. Belinumab SLE hastalarında kullanım için onay almış ilk

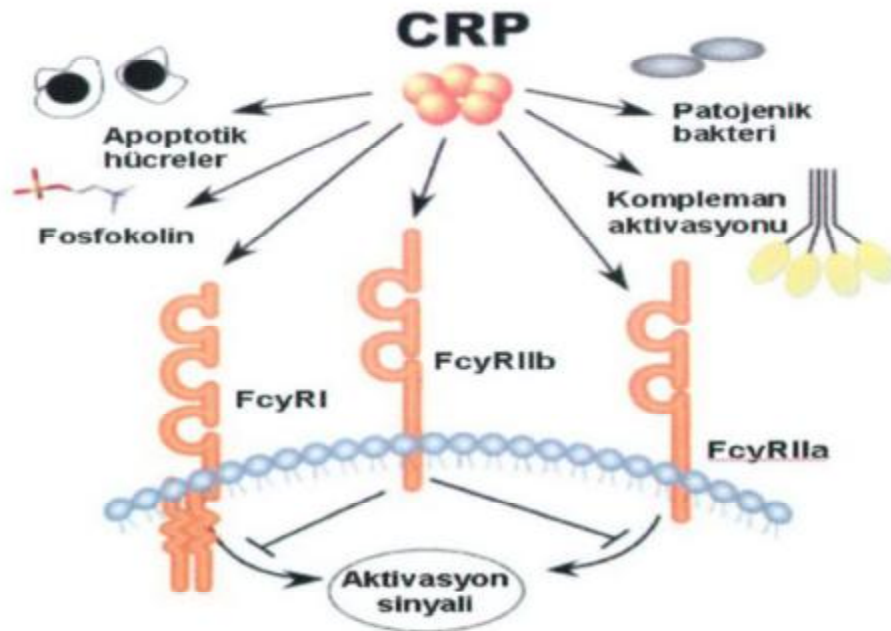
ilaçtır ancak yaygın olarak kullanıma henüz girmemiştir. Bortezomib ile çalışmalar devam etmektedir. Kök hücre transplantasyonu için, hasta seçimi önemli ve kompleksdir. Kök hücre transplantasyonu konvansiyonel tedaviye yanıtız hastalarda düşünülebilir ancak transplant sonrasında hastaların 1/3'ünde relaps olmuştur. Enfeksiyöz ve tedaviye bağıli komplikasyonların yüksek olması nedeniyle konvansiyonel tedaviye yanıtız hastalarda düşünölmelidir. Stromal kök hücre nakli ve gen tedavisi halen araştırılma aşamasındadır.^{74,75}

2.2. C-Reaktif Protein

CRP; enflamasyona sistemik cevabın bir parçası olan akut faz reaktanıdır. İlk olarak 1930'da Tillet ve Francis tarafından Streptococcus pneumonie geçirmekte olan hastaların kanlarında bulunmuş ve pneumococcusun duvarında bulunan C polisakkaridini presipite eden faktör olarak belirlenmiştir. İlk olarak C-reaktif madde daha sonra C-reaktif protein olarak adlandırılmıştır.⁷⁶ CRP pentraksin protein ailesinin bir üyesi olup, 5 adet birbirinin aynı olan ve nonkovalan olarak birbirine bağlanan subünitlerden oluşmuştur.(şekil 2) Bu kristal yapının her bir subünitinde 2 kalsiyum iyonu, bir fosfokolin molekülü için, C1q ve Fc reseptörleri için bağlanma bölgeleri bulunmaktadır.⁷⁷ CRP esas olarak karaciğerde IL-6 uyarısı sonucunda üretilmektedir. Üretimi ayrıca IL-1 VE TNF- α tarafından da artırılmaktadır. CRP'nin lenfositler üzerinde %4 oranında bulunduğu gösterilmiştir. CRP'nin en iyi bilinen ligandı fosfokolindir.(PC) CRP-PC etkileşimi çeşitli mikroorganizmaların başlanmasını sağlamaktadır. Mikroorganizmaların bağlanması savunma mekanizmasında önemli rol oynamaktadır. CRP aynı zamanda hasarlanmış membranların üzerindeki PC'ne de bağlanmaktadır. PC normal hücrelerin membranlarında bulunmazken kompleman veya bazı fosfolipazlar aracılığı ile hasar ölmüş hücrelerin yüzeyinde exprese olmaktadır.⁷⁸



Şekil 1. CRP'nin pentamerik yapısı



Şekil 2. CRP ligandları

CRP'nin prototip ligandı PC olup, bazı bakteriyel hücre duvarlarında ve zarar görmüş hücre membranlarında yer almaktadır. CRP'nin PC'ye bağlanması komplemanı aktive edip, fagositoza yol açar.

2.2.1. CRP ve Kompleman Aktivasyonu

Klasik kompleman yolu: Antijenin antikorunu tanımasıyla, 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.⁷⁹

Alternatif Kompleman Yolu: Alternatif kompleman yolunun aktivasyonu, plazmadaki C3 parçalanma aktivitesi ile meydana gelen, C3b ile olur. 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 saptanmıştır.⁸⁰

CRP'nin direkt etkilerinden biri klasik kompleman yolağının aktivasyonudur. CRP'nin membran atak kompleksiyle(MAC)(C5-9) birlikte yer aldığı ve C1q'ya bağlanmasıyla bu kompleksin aktive olduğu gösterilmiştir. Kompleman aktivasyonu sonucunda çeşitli pro-inflamatuvar moleküllerin salgılanması yoluyla SLE'de olduğu gibi vücutta inflamasyon artmaktadır.⁸¹

2.2.2. CRP Geni ve Gen Polimorfizmleri

CRP geni 1q23 kromozomunda yer almaktadır. On sekiz rezidüellik bir sinyal peptidi ve nativ proteinin iki aminoasidi için kodlama bölgesini (ekzon 1) takiben 278 bp'lik bir intron ve geri kalan 204 rezidü için kodlama bölgesinden (ekson 2)

oluşmaktadır. Aile ve ikiz çalışmaları CRP düzeylerinin %40'lara kadar genetik geçişi olabileceğini göstermektedir.

CRP geninin şimdiye kadar tanımlanmış 84 tek nükleotid polimorfizmi(SNP) mevcuttur. Polimorfizmlerin kodlamaları (+) ve (-) şeklinde ATG kodonundaki pozisyona göre belirlenmiştir, ancak bunun yanında aynı polimorfizmi tanımlamak için çeşitli başka kodlamalar da mevcuttur. Literatürde değişik SNP'lerin CRP düzeyleriyle ilişkili olduğunu veya olmadığını gösteren veriler mevcuttur. SLE hastalarının ailelerinde yapılan bir çalışmada bu SNP ve CRP düzeyleri arasında bağlantı görülmemiştir ayrıca introndaki IVS1+29A/T de CRP düzeyleriyle korele bulunmuştur. Bazı çalışmalarda düşük basal crp düzeylerinin immunolojik materyallerin apoptozisinin kusurlu olmasına katkı sağlayacağını düşünmüşlerdir. Bu da SLE patogenezinde rol oynayabilir.⁸² Bizim çalışmamızda bakmayı hedeflediğimiz SNPLer ekson 2de tanımlanan lösin/lösin 2667(rs1800947), ekson 1de yer alan ve +1444 (rs1130864) ve rs1205 'dir.

2.2.3. Sistemik Lupus Eritematozus ve CRP

Akut faz reaktanı olarak CRP; romatoid artrit gibi hastalıkların aktivasyonunda veya bakteriyel enfeksiyonlarda belirteç olarak kullanılabilir. SLE de ise hastalarda yüksek hastalık aktivasyonu olmasına rağmen CRP düzeyleri düşük olabilir bu nedenle güvenli bir belirteç değildir. CRP hücre parçacıklarının ve apoptotik cisimlerin opsonizasyonunda görevlidir, bu özelliği ile otoimmuniteye karşı koruyucudur. Aynı zamanda Fc reseptörlerine bağlanarak kompeman sistemini aktive edebilir. Dolayısıyla CRP immün-modülatuar etkisi ile fare modellerinde otoimmun hastalıklardan koruyucu etkiye sahiptir.⁸³ SLE'de belirgin doku inflamasyonuna ve hastalık aktivitesine rağmen CRP düzeylerinde artış minimaldir veya yoktur. SLE'li hastalarda yüksek CRP düzeyi tespit edildiğinde, lupus aktivasyonundan ziyade enfeksiyon düşünülebilir. CRP düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında korelesyon olmamasına rağmen, CRP polimorfizmleri ve tip 1 IFN sisteminin aktivasyonu ile açıklanabilir hale gelecektir.⁸⁴

Aile çalışmaları, kalıtsallığın CRP üzerinde etkisini kuvvetle göstermiştir. Tek nükleotid polimorfizimler, CRP'de yaygın görülen bir varyanttır ve her biri farklı yolla crp düzeylerini etkiler. 3'untranstained-CRP bölgesi (UTR)de yer alan +1444CT SNP

(rs1130864) ve T varyant alelinin C alelinde saptanan mutasyonlara göre daha yüksek CRP seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir ve inflamatuvar durumlarda örneğin kardiyovasküler hastalıklar ve periodontid vs. artar.⁸⁵ CRP düzeyleri ile en tutarlı ilişkiyi gösteren polimorfizmlerden birisi rs1205(C> T) varyanttır. CRP geninde gösterilen diğer polimorfizmler; rs3093077, rs1130864 ve rs3091244 dir. Bu polimorfizmler hastalarda yüksek CRP seviyeleri ile iskemik kalp hastalığı riski ile ilişkili bulunmuştur.⁸⁶ Romatoid artrit, Ankilozan Spondilit gibi romatolojik hastalıklarda da CRP gen polimorfizmlerini CRP seviyeleri ile ilişkili olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur.⁸⁷⁻⁸⁹ Yine Çin popülasyonunda yapılan bir çalışmada takayasu arteriti ile CRP gen polimorfizmleri arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.⁹⁰

3. ARAÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışma grubuna Eylül 2016-Ocak 2018 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Romatoloji-İmmunoloji Bilim Dalı poliklinik bölümüne başvuran 74 SLE hastası dahil edildi. Kontrol grubunda ise yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubuna uygun olacak şekilde onay formu doldurulan 80 kişi dahil edildi. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi dekanlığından etik kurul onayı alınmıştır. Malignitesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalardan genetik çalışma için EDTA (etilendiamin tetraasetik asit) içeren tüpe kan örneği alındı. Kanlar hasta veya kontrol grubu için sağlıklı bireylerden günün herhangi bir saatinde alındı. Açlık veya tokluk ölçülecek olan parametreleri etkilememektedir. Alınan kan numuneleri serum CRP çalışması için kanın plazması ayrıldıktan sonra -70 °C’de ve diğer 2 EDTA’lı tüp ise CRP gen polimorfizmini çalışmak üzere -20 °C’de çalışma gününe kadar saklandı.

3.2. DNA İzolasyonu

- 1) 1,5 ml’lik epandorf tüplere 200 µl (mikrolitre) kan örneği 25 µl proteinaz K ve 200 µl lysis buffer (B3solüsyonu) eklenir ve 70° C de 12 dakika inkübe edilir.
- 2) İnkübasyon sonrasında epandorf lar üzerine 210µl etanol ilave edilir ve vorteksenerek karıştırılır.
- 3) Hazırladığımız her bir toplama tüpün üzerine birer kolon ilave edildi. Hazırlanan karışımdan epandorf tüplerdeki her bir kolon üzerine 600 µl kondu. Daha sonra 11000 devirde 1 dakika santrifüj edildi.
- 4) Santrifüj sonrasında toplama tüpleri atılır, kolonlar yeni toplama tüplerine yerleştirilir ve her bir kolon üzerine 500 µl Wash Buffer(BW) ilave edilerek 11000’de satrifüj tekrarlandı.
- 5) Santrifüj sonrasında toplama tüpleri atılarak, kolonlar yeni toplama tüplerine yerleştirildi ve her bir kolon üzerine 600 µl Wash Buffer (B5: 12 ml’lik wasf buffer üzerine 48 ml etanol ilave edilerek hazırlanan yıkama solüsyonu) konuldu ve 11000’de 1 dakika santrifüj edildi.
- 6) Tekrar 11000’de 2 dakika çevirildi.

- 7) Santrifüj sonrasında kolonlar 1,5 µl'lik epandorflara yerleştirilerek ve üzerine 70° de ısıtılmış olan Elution Buffer (BE) 100µl ilave edildi. 11000'de 1 dakika santrifüj edildi. Epandorf tüplere toplanan DNA örnekleri çalışma yapılıncaya kadar -20° de muhafaza edildi.

3.3. Real-time Polimeraz Zincir Reaksiyonu(PCR)

Nükleik asit çoğalmasıyla eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyalin ölçülmesiyle, kısa sürede kantitatif sonuç verebilen bir PCR yöntemidir. Real-Time PCR metodu DNA'nın çoğaltımını ve ürünlerini tek bir tüpte belirlemeyi mümkün kılar. DNA parçasının çoğaltılmak istenilen bölgesi özel bir bölge ise bu bölgenin saptanmasında floresan işaretli prob kullanılır. TaqMan sisteminde 5' ve 3' uçlarından florokom maddelerle işaretli prob kullanılmaktadır. Taqman Prob yöntemi çoğaltılmak istenilen DNA'ya komplementer olan ve floresan işaretlenmiş tek zincirli bir prob içerir. 3' uçtaki baskılayıcı florokom (TAMRA) boyası 5' uçtaki raportör florokom (FAM) boyasının sinyal oluşturmasını engellemektedir. Prob hedef DNA'ya bağlanma durumunda bile floresan sinyal ölçümü düşüktür. Çoğaltma sırasında hedef nükleik asit dizisi üzerinde primerler bağlanma bölgeleri arasında "Taq Man" problar bağlanırlar. Primerlerin bağlanmasının ardından yeni zincir oluşmaya başlar. Probun bağlı olduğu bölgeye gelindiğinde Taq DNA polimeraz enzimi 5'-3' nükleaz aktivitesi ile raportör florokom probdan ayırır. Serbest hale geçen FAM sinyal oluşturur. Her bir döngüde ürün çoğaltımı arttıkça floresanda ona bağlı olarak artmaya devam eder. Real-Time PCR yöntemi ile eş zamanlı, hızlı sonuç alınması ve nonspesifik bağlanma olmaması nedeniyle ikinci bir tekniğe ihtiyaç duyulmaması önemli avantajlardır.⁹¹

3.3.1. TagSNP Selection and Genotyping

Bu çalışmadaki CRP genine ait SNP genotiplendirmesi hakkındaki bilgiyi Thermo- Fisher SCIENTIFIC resmi sitesini kullanarak elde ettik.

Tablo 3. CRP gen polimorfizmleri

SNP ID	LOKALİZASYON	BAĞLAM DİZİSİ	FENOTİP	POLİMORFİZİM
RS1205	Kromozom 1:159712443	(C/T)	MIM:123260	C/T Transition Substitution
RS1800947	Kromozom1: 159713648	(C/G)	MIM:123260	C/G Tranversion Substitution
Rs1130864	Kromozom 1:159713301	(A/G)	MIM123260	A/G Transition Substitution

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS versiyon 15.0 programından yararlanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma ve ortanca değerler kullanılmıştır. Kategorik veriler Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi ve Kruskal wallis testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 154 kişi ile gerçekleştirilmiştir. Hasta grubu Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji ve İmmünoloji Anabilim Dalı, Romatoloji Polikliniği' nde takipli 2012 SLICC kriterlerine uygun seçilen 74 hasta ve 80 tane kontrol grubundan oluşmaktaydı. Bulduğumuz sonuçları "thermofisher.com" sitesinde yayınlanan diğer sonuçlar ile karşılaştırdık.

Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastaların ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Demografik Verileri: Çalışmaya katılan hastalardan 71'i kadın (% 95,7), 3'ü erkek (% 4,3)'tür. Çalışmaya katılan kontrol grubundan 72'si kadın (% 90,0), 8'i erkek (% 10,0)'dir. Hastaların ortalama yaşı $45\pm 12,7$ (en büyük 57 ve en küçük 32), kontrol grubunun ortalama yaşı $44,4\pm 6,2$ (en büyük 50,6 ve en küçük 6,2)' dir. Gruplara göre yaş ve cinsiyet değişkenleri karşılaştırılmıştır. Gruplara göre yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubuna göre cinsiyet ve yaş dağılımı

		Grup				p
		Hasta		Kontrol		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	70	93,3	72	90,0	0,188
	Erkek	3	4,0	8	10,0	
Yaş		$44,7\pm 12,7$	46,0	$44,4\pm 6,2$	45,0	0,238

Ölçümsel verilerde n yerine ortalama \pm SS, % yerinde medyan değeri verilmiştir.

Hastaların tanı anındaki yaşı ve semptom çıkışı ile tanı konması arasında geçen süre incelenmiştir. Hastaların tanı anındaki yaşı ortalama $37,2\pm 13,0$; semptom çıkışı ile tanı konması arasında geçen süre ortalama $16,9\pm 19,1$ 'dir.

Tablo 5. Hastaların tanı anındaki yaşı ve semptom çıkışı ile tanı konması arasında geçen sürenin incelenmesi

	Ortalama±SS	Ortanca
Hastaların tanı anındaki yaşı	37,2±13,0	39,0
Semptom çıkışı ile tanı konması arasında geçen süre	16,9±19,1	11,0

Çalışmaya Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Kliniği (SLICC) 2012 kriterlerine göre tanı alan SLE hastaları incelenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların klinik özellikleri incelenmiştir. Kutanöz lupus olan 58 hasta (% 84,1), oral/nazal ülseri olan 52 hasta (% 75,4), sinovit/artriti olan 26 hasta (% 37,7), seröziti olan 7 hasta (% 10,1), renal tutulumu olan 13 hasta (% 18,8), nörolojik tutulumu olan 5 hasta (% 7,2), hemolitik anemisi olan 5 hasta (% 7,2), lökopeni/lenfopenisi olan 9 hasta (% 13,0), trombositopenisi olan 3 hasta (% 4,3) mevcuttu.

Tablo 6. Hastaların klinik özelliklerinin incelenmesi

		N	%
Kutanöz lupus	Yok	11	(15,9)
	Var	58	(84,1)
Oral/Nazal ülser	Yok	17	(24,6)
	Var	52	(75,4)
Sinovit/Artrit	Yok	43	(62,3)
	Var	26	(37,7)
Serözit	Yok	62	(89,9)
	Var	7	(10,1)
Renal tutulum	Yok	56	(81,2)
	Var	13	(18,8)
Nörolojik tutulum	Yok	64	(92,8)
	Var	5	(7,2)
Hemolitik anemi	Yok	64	(92,8)
	Var	5	(7,2)
Lökopeni/Lenfopeni	Yok	60	(87,0)
	Var	9	(13,0)
Trombositopeni	Yok	66	(95,7)
	Var	3	(4,3)

Çalışmaya katılan hastaların laboratuvar bulguları incelenmiştir. Direkt Coombs pozitif olanların oranı % 32,8, kardiyolipin-IGM pozitif olanların oranı % 17,6, anti-β2 glikoprotein pozitif olanların oranı % 5,9, anti-sm pozitif olanların oranı % 13,2'dir. ANA pozitif olanların oranı % 81,2, anti-sm pozitif oranı % 13,2, anti-dsDNA pozitif olanların oranı % 20,3, C3 düşük olanların oranı % 17,6, C4 düşük olanların oranı % 30,9, kardiyolipin-IGM pozitif olanların oranı % 17,6, kardiyolipin-IGG pozitif olanların oranı % 4,4, fosfolipid- IGG pozitif olanların oranı %4,4, fosfolipid IGM pozitif olanların oranı % 2,2 dir.

Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulgularının incelenmesi

		N	%
Direkt Coombs	Negatif	39	(67,2)
	Pozitif	19	(32,8)
Kardiyolipin IGM	Negatif	42	(82,4)
	Pozitif	9	(17,6)
Anti-b2 glikoprotein	Negatif	32	(94,1)
	Pozitif	2	(5,9)
Anti-sm	Negatif	33	(86,8)
	Pozitif	5	(13,2)
		N	%
Antinükleer Antikor Testi	Negatif	13	(18,8)
	Pozitif	56	(81,2)
Anti-ds DNA	Negatif	38	(55,1)
	Pozitif	31	(44,9)
Kardiyolipin IGM	Negatif	42	(82,4)
	Pozitif	9	(17,6)
Kardiyolipin IGG	Negatif	65	(95,6)
	Pozitif	3	(4,4)
Fosfolipid IGG	Negatif	43	(95,6)
	Pozitif	2	(4,4)
Fosfolipid IGM	Negatif	44	(97,8)
	Pozitif	1	(2,2)

Tablo 8. Hastaların laboratuvar bulgularının incelenmesi

		N	%
C3	Düşük	12	(17,6)
	Normal	48	(70,6)
	Yüksek	8	(11,8)
C4	Düşük	21	(30,9)
	Normal	41	(60,3)
	Yüksek	6	(8,8)

Hastaların sistemik lupus eritematozus hastalık aktivasyon indeksi (SLEDAİ) incelenmiştir. SLEDAİ; 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 değerlendirildi. Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivasyon indeksi çok aktif olanların oranı % 10,1'dir.

Tablo 9. Hastaların SLE-DAİ incelemesi

		N	%
SLEDAİ	İnaktif	23	(33,3)
	Hafif	21	(30,4)
	Orta	10	(14,5)
	Aktif	8	(11,6)
	Çok aktif	7	(10,1)

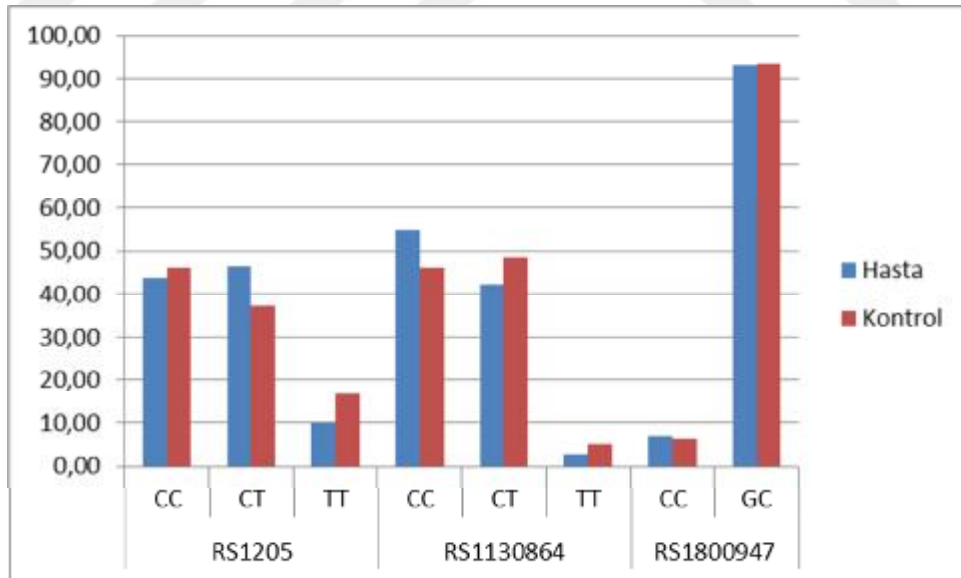
CRP Genotipi: Hasta ve kontrol grubunun CRP genotipi ve alleli Hardy-Weinberg dengesindedir. Hasta ve kontrol grubunun rs1205(CC, CT, TT), rs1130864(CC, CT, TT), rs1800947(CC, GC) polimorfizlerinin sıklığı karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında polimorfizimlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). RS1205 geninde CC genotipinde 31(% 43,7), CT genotipinde 33(46,5), TT genotipinde de 7(% 9,9) mevcuttu. Kontrol grubunda ise CC genotipi 36(% 46,2) CT genotipi 29(% 37,2) TT genotipi de 13(% 16,7) olarak

dağılmıştı. Rs1205 polimorfizmi iki grup arasında istatistiksel anlamlılık oranına sahip değildi.

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubuna göre polimorfizimlerin karşılaştırılması

		Grup				p*
		Hasta		Kontrol		
		N	%	N	%	
RS1205	CC	31	(43,7)	36	(46,2)	0,362
	CT	33	(46,5)	29	(37,2)	
	TT	7	(9,9)	13	(16,7)	
RS1130864	CC	38	(54,3)	36	(46,2)	0,524
	CT	30	(42,9)	38	(48,7)	
	TT	2	(2,9)	4	(5,1)	
RS1800947	CC	5	(6,9)	5	(6,4)	>0,999
	GC	67	(93,1)	73	(93,6)	

*Fisher testi



Şekil 3. Hasta ve kontrol grubuna göre polimorfizimlerin karşılaştırılması grafiği

Hasta grubuna rs1205 polimorfizimlerine göre T nükleotid frekansı 7 (% 9,9), C allel frekansı 64 (% 90,1), rs1130864 polimorfizimlerine göre C allel frekansı 69 (%

97,2), T allel frekansı 2 (% 2,8), rs1800947 polimorfizimlerine göre G nükleotid allel 70(% 97,2), C allel frekansı 2(% 2,8)'dir.

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubuna göre polimorfizimlerinin allel frekans sıklığının belirlenmesi

		Grup			
		Hasta		Kontrol	
		n	%	n	%
RS1205	T	7	(9,9)	13	(16,7)
	C	64	(90,1)	65	(83,3)
RS1130864	C	69	(97,2)	74	(94,9)
	T	2	(2,8)	4	(5,1)
RS1800947	G	70	(97,2)	73	(93,6)
	C	2	(2,8)	5	(6,4)

Tablo 12 Hasta ve kontrol gruplarına göre polimorfizimlerin incelenmesi (verisi eksik olanların çıkarılmış hali)

		Grup			
		Hasta		Kontrol	
		n	%	n	%
RS1205	T	5	(7,7)	13	(16,7)
	C	60	(92,3)	65	(83,3)
RS1130864	C	63	(96,9)	74	(94,9)
	T	2	(3,1)	4	(5,1)
RS1800947	G	65	(97,2)	73	(93,6)
	C	2	(2,8)	5	(6,4)

*Fisher testi

Polimorfizimlere göre C-reaktif protein seviyeleri karşılaştırılmıştır. Polimorfizimlere göre C-reaktif protein değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Hastalarda CRP düzeyine göre polimorfizimler karşılaştırılmıştır. C-reaktif protein düzeyi ile polimorfizimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 13. Hasta grubunda polimorfizmlere göre CRP düzeylerin dağılımı

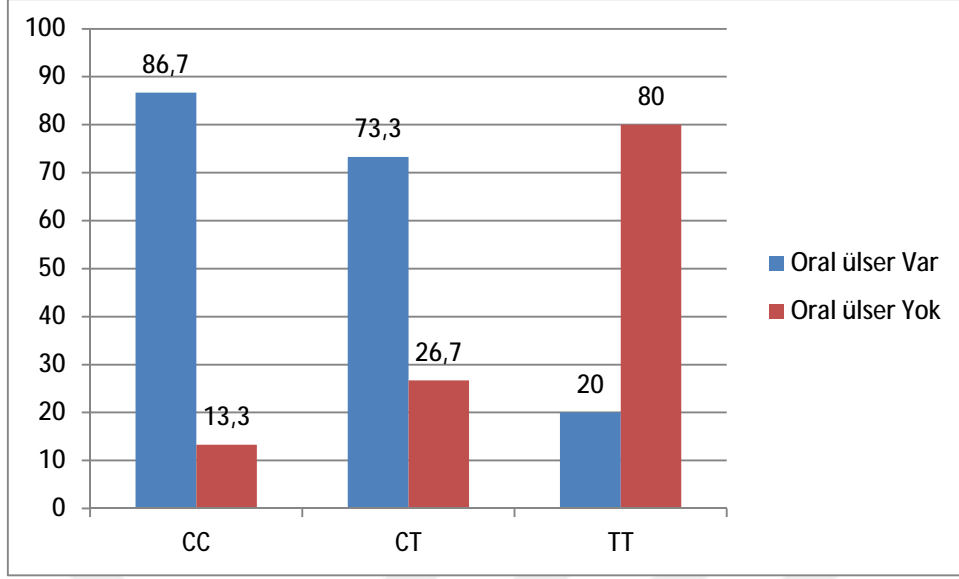
		C-reaktif protein				p
		Normal (0,8 altı)		Yüksek (0,8 ve üstü)		
		n	%	n	%	
rs1205	CC	23	(46,0)	7	(46,7)	0,104
	CT	25	(50,0)	5	(33,3)	
	TT	2	(4,0)	3	(20,0)	
rs1130864	CC	28	(57,1)	5	(33,3)	0,213
	CT	19	(38,8)	10	(66,7)	
	TT	2	(4,1)	0	(,0)	
rs1800947	CC	3	(5,8)	0	(,0)	>0,999
	GC	49	(94,2)	15	(100,0)	

*Kruskal wallis test

Hastalarda oral ülser varlığına göre polimorfizimler karşılaştırılmıştır. Oral ülser varlığına göre rs1130864 ve rs1800947 polimorfizimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$) Oral ülser varlığına göre rs1205 polimorfizim CC genotip sıklığı (%53,1) anlamlı olarak diğer gruplara göre yüksek olduğu saptanmıştır. ($p=0,009$)

Tablo 14. Oral ülser ile CRP polimorfizimleri arasındaki ilişki

		Oral ülser				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
rs1205	CC	26	(53,1)	4	(25,0)	0,009
	CT	22	(44,9)	8	(50,0)	
	TT	1	(2,0)	4	(25,0)	
rs1130864	CC	21	(43,8)	12	(75,0)	0,117
	CT	25	(52,1)	4	(25,0)	
	TT	2	(4,2)	0	(,0)	
rs1800947	CC	3	(6,0)	0	(,0)	0,565
	GC	47	(94,0)	17	(100,0)	



Şekil 4. Oral ülser varlığına göre rs1205 polimorfizim CC gen dağılımı

Tablo 15. Oral ülser varlığına göre rs1205 nükleotit frekansının karşılaştırılması

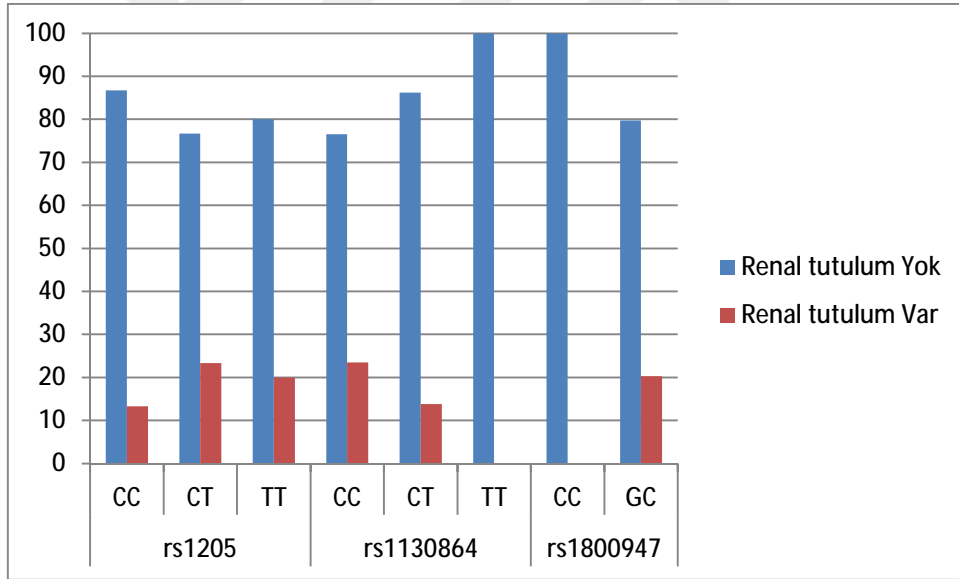
		Oral ülser				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
rs1205	T	17	(51,5)	29	(28,7)	0,017
	C	16	(48,5)	72	(71,3)	

Çalışmaya katılan hastalarda polimorfizimlere göre renal tutulum karşılaştırılmıştır. Polimorfizimlere göre renal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 16. CRP polimorfizmleri ile renal tutulum arasındaki ilişki

		Renal tutulum				p*
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
RS1205	CC	26	(49,1)	4	(33,3)	0,558
	CT	23	(43,4)	7	(58,3)	
	TT	4	(7,5)	1	(8,3)	
RS1130864	CC	25	(48,1)	8	(66,7)	0,573
	CT	25	(48,1)	4	(33,3)	
	TT	2	(3,8)	0	(0)	
RS1800947	CC	3	(5,6)	0	(0)	>0,999
	GC	51	(94,4)	12	(100,0)	

*Fisher testi

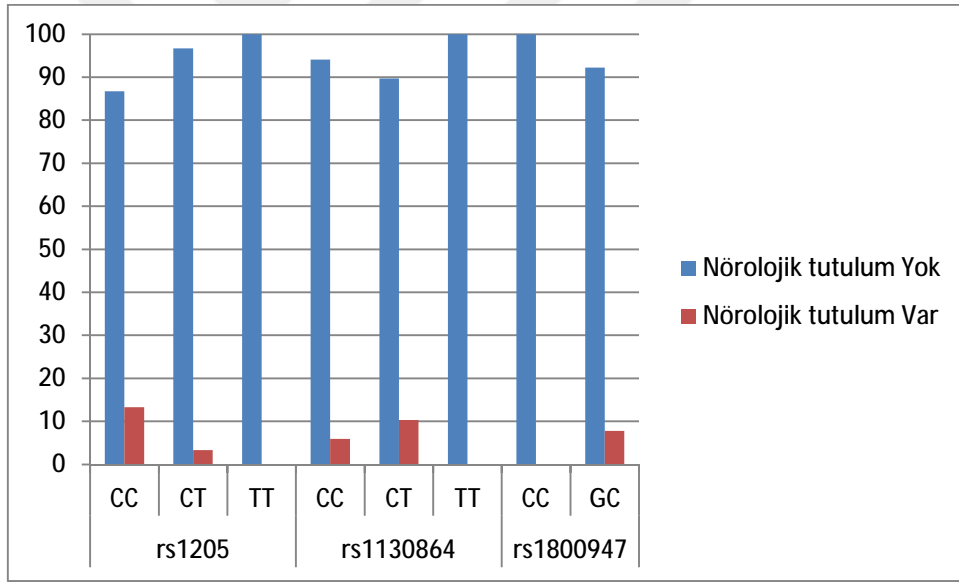


Şekil 5. CRP polimorfizmleri ile renal tutulum arasındaki ilişki

Çalışmaya katılan hastalarda polimorfizimlere göre nörolojik tutulum karşılaştırılmıştır. Polimorfizimlere göre nörolojik tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 17. CRP polimorfizmleri ile nörolojik tutulum arasındaki ilişki

		Nörolojik tutulum				p*
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
RS1205	CC	26	(43,3)	4	(80,0)	0,458
	CT	29	(48,3)	1	(20,0)	
	TT	5	(8,3)	0	(0,0)	
RS1130864	CC	31	(52,5)	2	(40,0)	0,709
	CT	26	(44,1)	3	(60,0)	
	TT	2	(3,4)	0	(0,0)	
RS1800947	CC	3	(4,8)	0	(0,0)	>0,999
	GC	59	(95,2)	5	(100,0)	

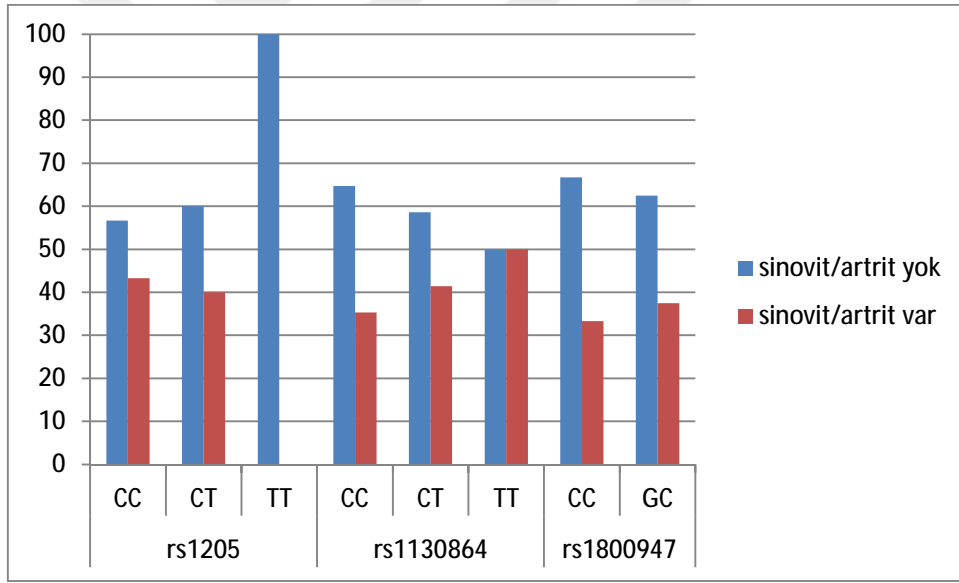


Şekil 6. CRP polimorfizmleri ile nörolojik tutulum arasındaki ilişki

Hastalarda sinovit/artrite göre polimorfizimlerin karşılaştırılmıştır. Sinovit/Artrite göre polimorfizimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 18. CRP polimorfizmleri ile sinovit/artrit arasındaki ilişki

		Sinovit/Artrit				p*
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
RS1205	CC	17	(42,5)	13	(52,0)	0,244
	CT	18	(45,0)	12	(48,0)	
	TT	5	(12,5)	0	(0,0)	
RS1130864	CC	22	(55,0)	11	(45,8)	0,810
	CT	17	(42,5)	12	(50,0)	
	TT	1	(2,5)	1	(4,2)	
RS1800947	CC	2	(4,8)	1	(4,0)	>0,999
	GC	40	(95,2)	24	(96,0)	

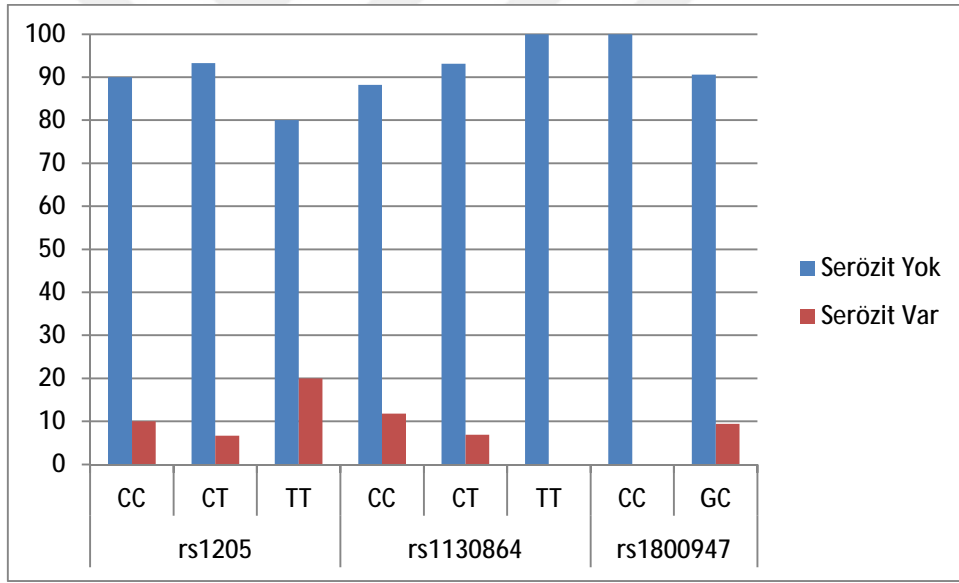


Şekil 7. CRP polimorfizmleri ile sinovit/artrit arasındaki ilişki

Hastalarda serözite göre polimorfizimler karşılaştırılmıştır. Serözite göre polimorfizimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p > 0,05$)

Tablo 19. CRP polimorfizmleri ile serözit arasındaki ilişki

		Serözit varlığı				p*
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
RS1205	CC	27	(45,8)	3	(50,0)	0,512
	CT	28	(47,5)	2	(33,3)	
	TT	4	(6,8)	1	(16,7)	
RS1130864	CC	29	(50,0)	4	(66,7)	0,734
	CT	27	(46,6)	2	(33,3)	
	TT	2	(3,4)	0	(0,0)	
RS1800947	CC	3	(4,9)	0	(0,0)	>0,999
	GC	58	(95,1)	6	(100,0)	



Şekil 8. CRP polimorfizmleri ile serözit arasındaki ilişki

Antinükleer antikor testine göre polimorfizimler karşılaştırılmıştır. ANA sonuçlarına polimorfizimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 20. CRP polimorfizmleri ile ANA pozitifliği arasındaki ilişki

		Antinükleer antikor testi				p*
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
RS1205	CC	3	(23,1)	27	(51,9)	0,151
	CT	9	(69,2)	21	(40,4)	
	TT	1	(7,7)	4	(7,7)	
RS1130864	CC	8	(61,5)	25	(49,0)	0,227
	CT	4	(30,8)	25	(49,0)	
	TT	1	(7,7)	1	(2,0)	
RS1800947	CC	1	(7,7)	2	(3,7)	0,482
	GC	12	(92,3)	52	(96,3)	

Anti-ds DNA sonucuna göre polimorfizimler karşılaştırılmıştır. Anti-ds DNA sonucuna göre polimorfizimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 21. CRP polimorfizmleri ile antids-DNA pozitifliği arasındaki ilişki

		Antidsdna				p
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
rs1205	CC	15	(42,9)	15	(50,0)	0,600
	CT	18	(51,4)	12	(40,0)	
	TT	2	(5,7)	3	(10,0)	
rs1130864	CC	21	(61,8)	14	(46,7)	0,475
	CT	12	(35,3)	15	(50,0)	
	TT	1	(2,9)	1	(3,3)	
rs1800947	CC	0	(,0)	0	(,0)	*
	GC	36	(100,0)	31	(100,0)	

Hastalarda C3 düzeylerine göre polimorfizimler karşılaştırılmıştır. C3 düzeyi ile polimorfizimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 22. CRP polimorfizimleri ile C3 düzeyleri arasındaki ilişki

		C3						p*
		Düşük		Normal		Yüksek		
		n	%	n	%	n	%	
rs1205	CC	5	(45,5)	20	(44,4)	5	(62,5)	0,968
	CT	5	(45,5)	21	(46,7)	3	(37,5)	
	TT	1	(9,1)	4	(8,9)	0	(,0)	
rs1130864	CC	6	(54,5)	21	(47,7)	6	(75,0)	0,188
	CT	5	(45,5)	22	(50,0)	1	(12,5)	
	TT	0	(,0)	1	(2,3)	1	(12,5)	
rs1800947	CC	1	(8,3)	1	(2,2)	0	(,0)	0,517
	GC	11	(91,7)	45	(97,8)	8	(100,0)	

Hastalarda C4 düzeylerine göre polimorfizimler karşılaştırılmıştır. C3 düzeyleri ile polimorfizimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 23. CRP polimorfizimleri ile C4 düzeyleri arasındaki ilişki

		C4						p*
		Düşük		Normal		Yüksek		
		n	%	n	%	n	%	
rs1205	CC	10	(50,0)	16	(42,1)	4	(66,7)	0,865
	CT	9	(45,0)	18	(47,4)	2	(33,3)	
	TT	1	(5,0)	4	(10,5)	0	(,0)	
rs1130864	CC	8	(42,1)	22	(57,9)	3	(50,0)	0,271
	CT	11	(57,9)	15	(39,5)	2	(33,3)	
	TT	0	(,0)	1	(2,6)	1	(16,7)	
rs1800947	CC	2	(9,5)	0	(,0)	0	(,0)	0,164
	GC	19	(90,5)	39	(100,0)	6	(100,0)	

*Fisher testi

Hastalarda Anti-sm antikoruna göre polimorfizimler karşılaştırılmıştır. Anti-sm antikoruna göre polimorfizimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 24. CRP polimorfizmleri ile anti- sm pozitifliği arasındaki ilişki

		Anti-sm antikor				p*
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
RS1205	CC	14	(43,8)	1	(20,0)	0,331
	CT	16	(50,0)	3	(60,0)	
	TT	2	(6,3)	1	(20,0)	
RS1130864	CC	14	(45,2)	3	(60,0)	0,650
	CT	17	(54,8)	2	(40,0)	
	TT	0	(0,0)	0	(0,0)	
RS1800947	CC	2	(6,1)	0	(0,0)	>0,999
	GC	31	(93,9)	5	(100,0)	

*Fisher testi

Hastalarda anti-Fosfolipid IGM+ IGG antikorları ile CRP polimorfizmleri arasındaki ilişki incelenmiş ama istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Aynı zamanda anti-fosfolipid IGM ve anti-fosfolipid IGG değerleri ile CRP polimorfizmleri arasında ilişki ayrı ayrı incelenmiş ama yine istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. ($p>0,05$)

Tablo 25. CRP polimorfizmleri ile Anti-fosfolipid IGM+ fosfolipid IGG sıklığı arasındaki ilişki

		Anti-fosfolipid IGM+ IGG				p
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
rs1205	CC	17	(44,7)	3	(100,0)	0,413 ¹
	CT	17	(44,7)	0	(0,0)	
	TT	4	(10,5)	0	(0,0)	
rs1130864	CC	21	(56,8)	2	(66,7)	>0,999 ¹
	CT	14	(37,8)	1	(33,3)	
	TT	2	(5,4)	0	(0,0)	
rs1800947	CC	0	(0,0)	0	(0,0)	*
	GC	39	(100,0)	3	(100,0)	

Hastalarda anti-kardiyolipin IGM'ye göre polimorfizimler karşılaştırılmıştır. Anti-kardiyolipin- IGM rs1205 ilişkisi istatistiksel olarak anlamlılık sınırındaydı.(p=0.058) Anti-kardiyolipin-IGM'ye göre polimorfizimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. (p>0,05).

Tablo 26. CRP polimorfizimleri ile anti-kardiyolipin- IGM sıklığı arasındaki ilişki

		Anti-kardiyolipin IGM				p*
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
RS1205	CC	16	(40,0)	7	(77,8)	0,058
	CT	21	(52,5)	1	(11,1)	
	TT	3	(7,5)	1	(11,1)	
RS1130864	CC	22	(56,4)	2	(22,2)	0,087
	CT	16	(41,0)	6	(66,7)	
	TT	1	(2,6)	1	(11,1)	
RS1800947	CC	2	(4,9)	0	(0,0)	>0,999
	GC	39	(95,1)	9	(100,0)	

*Fisher testi

Hastalarda anti-kardiyolipin IGG'ye göre polimorfizimler karşılaştırılmıştır. Anti-kardiyolipin IGG'ye göre polimorfizimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. (p>0,05).

Tablo 27. CRP polimorfizimleri ile anti-kardiyolipin- IGG sıklığı arasındaki ilişki

		Anti-kardiyolipin IGG				p*
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
RS1205	CC	30	(49,2)	0	(0,0)	0,203
	CT	26	(42,6)	3	(100,0)	
	TT	5	(8,2)	0	(0,0)	
RS1130864	CC	32	(53,3)	1	(33,3)	0,628
	CT	26	(43,3)	2	(66,7)	
	TT	2	(3,3)	0	(0,0)	
RS1800947	CC	3	(4,8)	0	(0,0)	>0,999
	GC	60	(95,2)	3	(100,0)	

*Fisher testi

Çalışmaya katılan hastaların Anti-kardiyolipin IGM+IGG toplamı ile polimorfizmler karşılaştırılmıştır. Anti-kardiyolipin IGM+IGG ye göre polimorfizmler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 28. CRP polimorfizmleri ile anti-kardiyolipin- IGG+ IGM sıklığı arasındaki ilişki

		Anti-kardiyolipin IGM+IGG				p
		Negatif		Pozitif		
		n	%		%	
rs1205	CC	16	42,1	7	58,3	0,692 ¹
	CT	19	50,0	4	33,3	
	TT	3	7,9	1	8,3	
rs1130864	CC	22	56,4	4	44,4	0,653 ¹
	CT	15	38,5	5	55,6	
	TT	2	5,1	0	,0	
rs1800947	CC	0	,0	0	,0	*
	GC	39	100,0	12	100,0	

¹fisher testi, *veri sayısı azlığından dolayı p değeri hesaplanamamıştır

Hastalarda Anti- β 2 glikoprotein'e göre polimorfizimler karşılaştırılmıştır. Anti- β 2 glikoprotein'e göre polimorfizimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$).

Tablo 29. CRP polimorfizmleri ile Anti- β 2 glikoprotein sıklığı arasındaki ilişki

		Anti- β 2 glikoprotein				p*
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
RS1205	CC	15	(50,0)	1	(50,0)	>0,999
	CT	11	(36,7)	1	(50,0)	
	TT	4	(13,3)	0	(,0)	
RS1130864	CC	18	(60,0)	1	(50,0)	>0,999
	CT	10	(33,3)	1	(50,0)	
	TT	2	(6,7)	0	(,0)	
RS1800947	CC	1	(3,2)	1	(50,0)	0,119
	GC	30	(96,8)	1	(50,0)	

*Fisher testi

Hastalarda sistemik lupus eritematozus hastalık aktivasyon indeksine göre polimorfizimler karşılaştırılmıştır. SLEDAI'ye göre polimorfizimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 30. CRP polimorfizimleri ile sistemik lupus eritematozus hastalık aktivasyon indeksi arasındaki ilişki

			SLEDAİ					p*
			İnaktif	Hafif	Orta	Aktif	Çok aktif	
RS1205	CC	n	8	11	4	5	2	0,606
		%	(38,1)	(52,4)	(50,0)	(62,5)	(28,6)	
	CT	n	10	10	3	3	4	
		%	(47,6)	(47,6)	(37,5)	(37,5)	(57,1)	
	TT	n	3	0	1	0	1	
		%	(14,3)	(,0)	(12,5)	(,0)	(14,3)	
RS1130864	CC	n	13	7	6	4	3	0,295
		%	(61,9)	(33,3)	(85,7)	(50,0)	(42,9)	
	CT	n	7	13	1	4	4	
		%	(33,3)	(61,9)	(14,3)	(50,0)	(57,1)	
	TT	n	1	1	0	0	0	
		%	(4,8)	(4,8)	(,0)	(,0)	(,0)	
RS1800947	CC	n	0	2	0	0	1	0,284
		%	(,0)	(9,5)	(,0)	(,0)	(14,3)	
	GC	n	22	19	9	8	6	
		%	(100,0)	(90,5)	(100,0)	(100,0)	(85,7)	

*Fisher testi

Hastalarda enfeksiyon varlığına göre Polimorfizimler karşılaştırılmıştır. Enfeksiyon varlığına göre polimorfizimler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ($p>0,05$)

Tablo 31. Hastalarda enfeksiyon varlığına göre CRP Polimorfizimlerin karşılaştırılması

		Enfeksiyon varlığı				p*
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
rs1205	CC	2	33,3	28	47,5	0,800
	CT	4	66,7	26	44,1	
	TT	0	0,0	5	8,5	
rs1130864	CC	3	50,0	30	51,7	0,253
	CT	2	33,3	27	46,6	
	TT	1	16,7	1	1,7	
rs1800947	CC	1	16,7	2	3,3	0,249
	GC	5	83,3	59	96,7	

*fisher testi

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 çıkabilir. Patogenezinde hormonlar, genetik faktörler ve çeşitli çevresel tetikleyici faktörler önemli rol oynamaktadır.⁹² SLE hastalarında apoptotik hücre atıklarının temizlenmesinde oluşan defekt otoantikorların ve immün komplekslerin oluşmasına neden olur. Bu otoantikorlar dsDNA, snRNP'ler, sitoplazmik ve dolaşımdaki proteinler olmak üzere hücre çekirdeğine karşı oluşan otoantikorlardır. İmmün sistemin düzenlenmesinde rol oynayan proteinleri kodlayan genlerin, SLE duyarlılığını belirlediği tespit edilmiştir. Genetik ilişkili çalışmalar kromozom 1'de lokalize 1q23-24'ün uzun kolundaki bir aralığın SLE ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. CRP'yi kodlayan gen de 1q23.2'de yer alır. CRP'nin bu konumundan dolayı, SLE'ye duyarlılığı belirleyen araştırmaların önünü açmıştır. CRP bir majör akut faz reaktanıdır ve IL-6 uyarısıyla hepatositlerden sentezlenir ve sinyal transdüsörleri ve transkripsiyon aktivatörleri IL-6'ya yanıt olarak CRP'nin transkripsiyonuna katılırlar. CRP'nin işlevlerinden biri histonları ve apoptotik hücreleri bağlayarak Fc-reseptör aracılı kompleman sisteminin aktivasyonunu önler. Bu özelliği ile otoimmünitenin tetiklenmesini önler. CRP'nin aynı zamanda opsonizasyon yeteneği ile otoreaktiv B hücrelerin aktivasyonunu önleme yeteneği mevcuttur.⁹³ Kronik inflamasyonun SLE patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülürse, hastalığın klinik belirtilerinin otoantikorlar ve dolaşan immün komplekslerden kaynaklandığı düşünülmektedir.⁸⁷ IFN-alfa tipik olarak SLE atağı sırasında yükselir ve CRP'nin hepatosit üretimini inhibe eder, bu kısmen CRP seviyeleri ve SLE arasındaki ilişkiyi açıklar CRP'nin bu özelliği SLE gelişimi riski ve klinik bulguları ile ilişkili olabileceğini çalışmalar mevcuttur. CRP polimorfizmlerinin dağılımında büyük heterojenite mevcuttur; bu nedenle farklı popülasyonlarda CRP polimorfizmleri araştırılmalıdır. Örneğin; rs1205 polimorfizmi Afrika kökenli Amerikalıların % 16'sında; Filipinlilerin % 46'sında pozitif bulunmuştur.⁹⁴ Bunun yanında Türk popülasyonunda SLE gelişimi ile CRP gen polimorfizmi ilişkisini açıklayacak yapılmış bir çalışma yoktu. Biz de SLE'nin patogenezinde önemli role sahip olan CRP gen polimorfizimlerini ve CRP düzeyleri ile gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyerek klinik deneyimimizi paylaşmak

istedik. Çalışmamızda bakılan rs1205 ve rs1130864 gen frekans dağılımları Hardy-Weinberg dengesinde idi fakat rs1800947 gen frekansı bu dengeyi sağlamıyordu. RS1800947 polimorfizmini heterojen dağılımını gösterecek hasta sayısının az olması buna sebep olabilir.

Mart 2018'de Mexica 126 SLE hastasında ve 131 kontrol grupta 5 tane SNP(rs1205, rs1130864, rs1800947, rs3093059, rs3093061) polimorfizmi bakılmıştır. Bu çalışmada sağlıklı bireylerle SLE hastaları kıyaslandığında rs3093061, rs1130864, rs1205 ve rs3091244 polimorfizmleri istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Bu çalışmaya katılan aileleri Kuzey Avrupa atalasından olan hastalarda görülen rs1205 polimorfizmi(CRP düzeyinde azalma ile seyreden) sıklığı artmış olarak görüldü. Yine Kuzey Avrupa atalarına sahip bir popülasyonda yapılan bir çalışmada SLE'nin varlığı ile ilişkili en fazla polimorfizim rs3091244 idi. Bizim çalışmamızda sağlıklı grup ile SLE hastaları arasında rs1205, rs1130864 ve rs1800947 polimorfizmleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.⁹⁵ Çalışmaya katılan hasta sayımızın yetersiz olması buna sebep olan faktörlerden biri olabilir. Çalışmamızda Türk popülasyonu incelenmiş olup Kuzey Avrupa atalarına sahip ailelerde polimorfizmlerin farklı seyretmesi gibi irksal farklılıklar polimorfizmlerin sıklığını etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda kit teminindeki zorluktan dolayı rs3093059 polimorfizmi çalışılamamıştır.

Francielli Delongui ve arkadaşları Brezilya popülasyonunda C-Reaktif Protein +1444(rs1130864) gen polimorfizmini incelemişlerdir. 176 SLE ve 137 sağlıklı kontrol grup belirlenerek yapılan çalışmada SLE hastalarında T varyant alleli sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. rs1130964 geninde homozigot mutant olan TT alleli sıklığı SLE hastalarında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı daha yüksek bulunmuştur.(p=0.009)⁹⁶ Bizim çalışmamızda 74 SLE hastası ve 81 tane kontrol grubunda rs1205, rs1130864, rs1800947 gen polimorfizmi varyant allellerini tek tek inceledik. RS1205 polimorfizminde CC alleli 31(%43,7), CT alleli 33(46,5), TT alleli de 7(% 9,9) mevcuttu. Kontrol grubunda ise CC alleli 36(%46,2) CT alleli 29 (%37,2) TT alleli de 13(% 1,7) olarak dağılmıştı. SLE hasta grubunda; rs1130864 polimorfizminde CC alleli 38 (% 54,3), CT alleli 30 (% 42,9), TT alleli 2(% 2,9); kontrol grupta ise sırasıyla 36(% 46,2), 38(% 48,7), 4(% 5,1) idi. RS1800947 polimorfizminde ise CC(% 6,9) alleli 5 hastada, GC alleli 67(% 93,1) SLE hastasında mevcutken kontrol grupta sırasıyla 5(% 6,4) ve 73 (% 93,6) idi. Üç grupta da kontrol

grup ile SLE hastaları istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Bunun nedenleri arasında çalışmaya giren SLE hasta sayısının yeterli olmaması, polimorfizimlerin ırksal olarak farklılık göstermesi yer alabilir. Francielli Delongui ve arkadaşlarının çalışmasında rs1130864 polimorfizmi ile SLE hastalık aktivitesi arasındaki ilişki de incelenmiştir. SLEDAI kullanılarak bakılan aktivite çalışmasında CRP polimorfizmi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olmadığı saptanmıştır.⁹⁶ Bizim çalışmamızda üç polimorfizmde de hastalık aktivitesi ile arasında ilişki olmadığı saptandı.

CRP'nin bazal düzeylerinin genetik değişikliklerden % 35-50 oranında etkilendiği görülmüştür. Bu konuda belirlenen ilk SNP rs1800947'de tekrarlanan GT polimorfizmi idi. Sağlıklı bir Meksika popülasyonunda rs1205, rs1130864, rs2794521 bazal CRP düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada artmış serum CRP düzeyleri ile anlamlı iki haploit bildirilmiş.⁹⁷ Yine Brezilyalı SLE hasta grubunda yapılan çalışmada rs1130864 SNP'nin C alleli olanlarda daha yüksek CRP seviyeleri gözlemlenmiştir. CRP düzeyleri, muhtemelen CRP'nin orantısız uzun-uzun 3'-UTR'sindeki konumu nedeniyle, mRNA'nın stabilitesini etkileyebilecek ve dolayısıyla CRP üretimini artırabilecek bir düzenleyici rol olduğunu göstermektedir.⁹⁶ Bizim çalışmamızda CRP'nin cut-off değerini 0,8 olarak belirledik ve polimorfizimlere göre dağılımını inceledik. İstatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmadığını gördük Yine bizim çalışmamıza benzer olarak Fregoso-Atisha Yemil ve arkadaşlarının çalışmasında da CRP düzeyleri ile SLE'li hastalarda bakılan polimorfizimler arasında bir ilişki bulunamamıştır.⁹⁵

Jönsen ve arkadaşlarının 2007'de CRP ve FcγIIIa gen polimorfik varyantı ile SLE nefriti arasındaki ilişki adlı çalışmasında CRP4 gen varyantındaki bir A alleli varlığı SLE nefriti ile ilişkili bulunmuştur. CRP2'deki C allelinde ise anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışmada FcγRIIIa F/F genotipi de bakılmış olup CRP4 alleli ile birleştirildiğinde p değeri 0.001'in altında olup daha yüksek öneme sahip çıkmıştır.⁹⁸ Bizim çalışmamızda rs1205, rs1130864, rs1800947 polimorfizimleri ile SLE nefriti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

LUMINA kohort analizinde CRP intronundaki GT20 polimorfik tekrarının Afrika kökenli Amerikalılarda ve Hispaniklerde artmış hastalık aktivitesi ve kardiyovasküler olaylarda artış ile ilişkili bulunmuştur.⁹⁹ Bu ilişkiyi Kafkasya ırkında tespit etmemişler. Tüm GT20 varyantında arteriyel vasküler olaylarda artış tespit

etmişler. Bizim çalışmamızda hastalar ve kontrol grubu daha genç nüfusa sahip olduğundan böyle bir ilişkiye bakılmamıştır. Yine bu çalışmada sık görülen iki allel olan GT¹⁶ ve GT²¹ düşük CRP seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu aynı zamanda Russel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da GT¹⁶ ve GT²¹ lupus hastalarında düşük ve orta düzey CRP ile ilişkili bulunmuştur. Görüldüğü üzere CRP düzeyleri ile polimorfizmler arasındaki ilişkiyi literatürlerde farklı istatistik verileri olarak sunulmaktadır. Polimorfizmler sıklığı ile CRP'nin artmış düzeyleri görülebileceği gibi CRP'nin azalması ile de ilişkili bulunmuştur. SLE hastalarında CRP artışının koruyucu mu risk faktörü mü olduğu tam olarak doğrulayamıyoruz, bu konuyla ilgili literatürde farklı yayınlar mevcuttur. CRP çeşitli romatolojik hastalıklarda inflamasyonun bir belirteci olarak yaygın bir şekilde kullanılmasına rağmen, CRP'nin biyolojik işlevi belirsizliğini korumaktadır çünkü CRP ile FcY reseptörü arasındaki ilişkiye ve tipine bağlı olarak pro-enflamatuvar ya da anti-enflamatuvar etki göstermektedir.¹⁰⁰

Sağlıklı popülasyonun % 8,4'ünde mevcut olan TCGCGAT haplotipi, SLE gelişimi ile ilişkili bulunan önemli bir haplotip olarak tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada CRP seviyelerinin ve polimorfizmleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada rs1205 polimorfizmlerinin artmış oral ülser ve nörolojik tutulum ile ilişkisi mevcuttur. RS1130864 ise fotosensitivite sıklığının azalması ile ilişkili bulunmuştur.⁹⁶ Bizim çalışmamızda rs1205 polimorfizmi ile oral ülser sıklığı arasında anlamlı derecede ilişki mevcuttu. (p değeri 0.009) SLE'li hastalarda T nükleotid frekansını oral ülseri olanlarda daha yüksek saptadık. (p değeri 0.01). SLE'nin klinik bulguları ile genetik ilişkili çalışmalar hastalığın patogenezini aydınlatmada oldukça önemli bir yere sahiptir. Oral ülserasyon ile genom ilişkili yolaklardan VEGF genetik yolu arasındaki ilişki mevcuttur. Bu çalışmada 482 SLE hastasının klinik fenotipleri tanımlanmış ve genom ilişkili yolak analizinde daha önceden SLE ile ilişkisi tanımlanmış 43 SNP polimorfizmlerden 19 tanesi hastalığın klinik bulguları ile ilişkili bulunmuştur. Bu yolaklardan biri olan VEGF yolağı ile SLE'de oral ülserasyon varlığı ilişkili bulunmuştur.(p=0.044)¹⁰¹ VEGF yolu, farklı hücre içi sinyallerin transdüksiyonunda yer alan, enflamatuvar ve anjiyojenik süreçleri modüle etmek için koordine olarak hareket eden bir genler ağıdır.¹⁰² Anjiyogenezin düzensizliği SLE'nin patogenezinde önemli bir biyolojik mekanizma olarak tanımlanmıştır. Özellikle, SLE hastalarında cilt bulgularının gelişmesinde anjiyogenezin

de rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır.¹⁰³ Oral ülser SLE'li hastaların % 54'ünü etkileyen kronik mukokutanöz lezyonlardır. Klinik açıdan bakıldığında oral ülserasyonun hastalık aktivitesinde bir artış ve SLE'de daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Oral ülserler ile genetik ilişki arasındaki bağın çözülmesi ve oral ülserlerin etiopatogenezinde rol oynayan genetik ilişkili polimorfizmlerin açığa çıkarılmasıyla mekanizma daha anlaşılır hale gelecektir.¹⁰⁴

Bizim çalışmamızda oral ülser ile CRP polimorfizmleri arasındaki ilişki ile Behçet Hastalığında görülen oral ülserasyonlarla da ilişki olabileceğini düşündüğümüz bazı ipuçları görmekteyiz. Behçet hastalığı oldukça yüksek oral ülser ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır.¹⁰⁵ Behçet hastaları oral kavitede kronik tonsillit, apikal dental bozukluklar gibi problemlerin sık görülmektedir. Oral kavite hijyeni aynı grup sağlıklı yaşa göre daha kötü durumdadır.¹⁰⁶ Non patojenik Streptokok grubundan Streptococcus Sangius sıklığı Behçet hastalarında kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Streptococcus enfeksiyonundan sonra gelişen Streptococcus Sangius hücre duvarındaki Strep. 1-2 antijenlerine karşı oluşan hipersensitivitenin pro-inflamatuvar sitokinlerin oluşumuna yol açtığı ve Behçet hastalarında oral ülserasyona neden olduğu gözlenmiştir. Bakteryal enfeksiyonlara karşı spesifik başışıklık yanıtı Behçet Hastalığını ve klinik bulgularını uyarabilir.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ CRP; enflamasyona sistemik cevabın bir parçası olan akut faz reaktanıdır ve Streptococcus pneumonie geçirmekte olan hastaların kanlarında bulunmuş ve pneumococcusun duvarında bulunan C polisakkaridini presipite eden faktör olarak belirlenmiştir. SLE'de görülen oral ülserin genetik zemininin CRP gen rs1205 polimorfizmi ile ilişkili olduğunu saptadık. CRP'nin streptococcus pneumonienin duvarını presipite eden faktör olması ve bu bakteriye karşı üretilen antijenin hipersensitiviteye yol açıp SLE'de oral ülser yatkınlığına yol açtığına dair çalışmalara rastlamadık. Benzer durumun SLE hastalarındaki oral ülserlerde rolü olup olmadığı konusunda araştırmalar yapılması hastalığın etiopatogenezinin aydınlatılmasında yararlı olacaktır.

Çalışmamızda anti-fosfolipid IGM ve IGG pozitifliği ile polimorfizimler arasında ilişki saptanmamıştır. LUMİNA kohort anallizinde de antifosfolipid pozitifliği ile vasküler olaylar arasındaki ilişkiye bakılmış ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.¹⁰⁹

SLE'li hastalarda kompleman eksikliği ve disfonksiyonu söz konusudur. Çalışmamızda kompleman C3 ve kompleman C4 ile polimorfizimler arasında ilişkiye bakılmıştır. Düşük C4 düzeyini incelediğimizde homozigot TT ve heterozigot CT alleli taşıyan rs1130864 polimorfizimli SLE hastalarında sıklığın CC genotipini taşıyanlara göre artmış olduğunu tespit ettik. Düşük C4 düzeyi rs1800947 polimorfizminde heterozigot GC genotipinde taşıyan hasta grubunda ise CC genotipine göre daha sık görülmekteydi fakat iki polimorfizmde de istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi. RS1205 heterozigot CT ve homozigot TT genotipinde ise düşük C3 düzeyleri mevcuttu fakat sonuç yine anlamlı değildi. Francielli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi rs1130864 polimorfizmi ile kompleman düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır.⁹⁶

Hastaların anti-dsDNA ile polimorfizimler arasındaki ilişkiye bakıldı. Rs1205, rs1130864, rs1800957 polimorfizmi ile anti-dsDNA ilişkisi incelendiğinde ilişki saptanmadı. SLE hastalık aktivitesini değerlendirmek için kesin görüş birliği olmamasına rağmen yaygın kullanılan SLEDAI'dir. Bu indekste laboratuvar testlerinde bakılan değerler(C3, C4, antids-DNA) ve klinik sonuçlarını incelediğimizde SLEDAI ile polimorfizmle arasında ilişki saptanmamıştır. Francielli Delongui ve arkadaşlarının çalışmasında rs1130864 polimorfizmi ile anti-dsDNA arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştı.⁹⁶

Anti-kardiyolipin IGM ile rs1205 arasındaki ilişkiye baktığımızda istatistiki değerinin anlamlıya çok yakın olduğunu gördük.(p = 0.058) Daha önce yapılan çalışmaları incelediğimizde anti-kardiyolipin pozitifliği ile CRP polimorfizimleri arasında ilişkiyi inceleyen çalışmaya rastlamadık. Bu konuda lupuslu hastalarda yapılan MBL gen polimorfizminin incelendiği bir çalışma yapılmıştır. Seelen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, MBL defekti ve eksikliğine neden olan, MBL geni varyant allellere sahip SLE'li hastalarda, diğerlerine göre Anti C1q ve anti-kardiyolipin 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 belirtilmiştir.¹¹⁰

Polimorfizimler ile nörolojik tutulum, renal tutulum, serözit varlığı, artrit/sinovit klinik bulguları incelediğimizde ilişki saptanmadığını gördük.

Çalışmamızın sonucunu etkileyecek bazı kısıtlamalar mevcuttu. Bunları özetleyecek olursak; öncelikle çalışmaya katılan hasta sayımız düşüktü. Ancak bazı örneklerde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar mevcuttu. Sağlıklı grupta CRP düzeyleri tespit edilemedi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1) Çalışmamızda incelenen CRP tek nükleotid polimorfizmlerinden rs1205, rs1800947 ve rs1130864 genotip sıklığı sağlıklı ve SLE hasta grubunda benzer oranda görülmekteydi.
- 2) SLE'nin klinik bulgularından oral ülser sıklığı rs1205 heterozigot CT ve homozigot TT genotipinde artmış olarak anlamlı bulundu.(p=0.009)
- 3) Kardiyolipin IGM pozitifliği rs1205 CT ve TT genotipinde CC genotipine oranla artmış bulundu fakat anlamlı bulunmadı.
- 4) CRP düzeyleri ile polimorfizmlerin sıklığı arasında anlam bulunamadı.
- 5) SLE'nin diğer laboratuvar ve klinik özellikleri incelendiğinde polimorfizmler ile ilişki saptanmadı.
- 6) Bulduğumuz veriler doğrultusunda sistemik lupus eritematozusun kompeman sisteminin ve opsonizasyonun işlev bozukluğunun altta yatan mekanizmasını anlamak için CRP gen polimorfizmlerinin araştırılması önemlidir.
- 7) Tüm veriler beraber ele alındığında, bu sonuçlar bize SLE etiyopatogenezinde genetik çerçeveden CRP genlerinin de rolü olduğunu ve bu genlerde görülen polimorfizmlerin lupusta klinik ve laboratuvar bulgularının seyrini etkilediği görülmektedir. Bu konuda daha büyük hasta gruplarında yapılacak olan epigenetik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. **Fernández M, Alarcón G, Alvo-Alén J, et al.** A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE *Arthritis Rheum.* **2007**; 57:576-584
2. **Edworthy SM, Budd RC, Firestein GS, et al.** Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus In: Haris Jr ED, Eds: Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed, USA: Elsevier Saunders, **2005**:1201-1223.
3. **Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, et al.** Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* **2010**; 39:257.
4. **Rus V, Maury EE, Hochberg MC.** The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Dubois' Lupus Erythematosus, Wallace DJ, Hahn BH (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia **2002**;
5. **Morris DL, Taylor KE, Fernando MM, et al.** Unraveling multiple MHC gene associations with systemic lupus erythematosus: model choice indicates a role for HLA alleles and non-HLA genes in Europeans. *Am J Hum Genet* **2012**; 91:778-93.
6. **Fernando MM, Freudenberg J, Lee A, et al.** Transancestral mapping of the MHC region in systemic lupus erythematosus identifies new independent and interacting loci at MSH5, HLA-DPB1 and HLA-G. *Ann Rheum Dis* **2012**; 71:777-84.
7. **Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Hill L, et al.** Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2008**; 17:528.
8. **Lee J, Shin EK, Lee SY, et al.** Oestrogen up-regulates interleukin-21 production by CD4(+) T lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology* **2014**; 142:573.
9. **Hahn BH.** Systemic lupus erythematosus. In: 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.
10. **Steinberg AD.** Insights into the basis of systemin lupus. *J. Autoimmun* **1995**; 8:771
11. **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
12. **Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, et al.** Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *J Rheumatol* **2005**; 32:1699.
13. **Rovin BH, Tang Y, Sun J, et al.** Clinical significance of fever in the systemic lupus erythematosus patient receiving steroid therapy. *Kidney Int* **2005**; 68:747.
14. **Grossman JM.** Lupus arthritis. *Best Pract Clin Rheumatol* **2009**; 23:495-506.
15. **Abdel-Habid H, Oddis CV, Lacomis D.** Severe hydroxychloroquine myopathy. *Muscle Nerve* **2008**; 38:1206-10.
16. **Valiyil R, Christopher-Stine L.** Drug-related myopathies of which the clinician should be aware. *Curr Rheumatol Rep* **2010**; 12:213-20.

17. **Wolfe F, Petri M, Alarcón GS, et al.** Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE) and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol* **2009**
18. **Fialho SC, Bonfa E, Vitule LF, et al.** Disease activity as a major risk factor for osteonecrosis in early systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2007**; 16:239-44.
19. **Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, et al.** The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* **2008**; 144:173-80.
20. **Isenberg DA, Lesavre P.** Lupus nephritis: assessing the evidence, considering the future. *Lupus* **2007**; 16:210-1.
21. **Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al** International Society of Nephrology and Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* **2004**; 65:521-30.
22. **Moroni G, Radice A, Giammarresi G, et al.** Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* **2009**; 68:234-7.
23. **Ward MM.** Changes in the incidence of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996-2004. *J Rheumatol* **2009**; 36:63-7.
24. **Ter Meulen CG, Pieters GF, Huysmans FT.** Flaccid paresis due to distal renal tubular acidosis preceding systemic lupus erythematosus. *Neth J Med* **2002**; 60:29-32
25. **Appenzeller S, Clark A, Pineau C, Vasilevsky M, et al.** Isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2010**; 19:793-6.
26. **Shimizu A, Tamura A, Tago O, et al.** Lupus cystitis: a case report and review of the literature. *Lupus* **2009**;18:655-8
27. **Kozora E, Ellison MC, West S.** Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **2004**;51:810-8.
28. **Hershko AY, Berkun Y, Mevorach D, et al.** Increased intracranial pressure related to systemic lupus erythematosus: a 26-year experience. *Semin Arthritis Rheum* **2008**; 38:110-5.
29. **Mikdashi J, Krumholz A, Handwerger B.** Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology* **2005**; 64: 2102-27.
30. **Mok CC, Ho LY, To CH.** Annual incidence and standardized incidence ratio of cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* **2009**; 38:362-8.
31. **Pego-Reigosa JM, Isenberg DA.** Psychosis due to systemic lupus erythematosus: characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology (Oxford)* **2008**; 47:1498-502.
32. **Brtsias GK, Boumpas DT.** Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol* **2010**; 6:358-67.
33. **Tian XP, Zhang X.** Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* **2010**; 16: 2971-7.
34. **Kwok SK, Seo SH, Ju JH, et al.** Lupus enteritis: clinical characteristics, risk factor for relapse and association with anti-endothelial cell antibody. *Lupus* **2007**; 16:803-9

35. **Lee JR, Paik CN, Kim JD, et al.** Ischemic colitis associated with intestinal vasculitis: histological proof in systemic lupus erythematosus. *World J Gastroenterol* **2008**; 14:3591-3.
36. **Kobayashi S, Yoshida M, Kitahara T, et al.** Autoimmune pancreatitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2007**; 16:133-6.
37. **Castellino G, Padovan M, Bortoluzzi A, et al.** Single photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation in SLE patients with and without neuropsychiatric involvement. *Rheumatology* **2008**; 47:319-23.
38. **Kamen DL, Strange C.** Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* **2010**; 31:479-88.
39. **Boulware DW, Hedgpeth MT.** Lupus pneumonitis and anti-SSA (Ro) antibodies. *J Rheumatol* **1989**;16: 479-81.
40. **40). Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, et al.** A multicenter study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus: I. Disease manifestations and analysis of clinical subsets. *Clin Rheumatol* **1998**; 17:468-77.
41. **Martinez-Martinez MU, Abud-Mendoza C.** Predictors of mortality in diffuse alveolar haemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2011**; 20:568-74
42. **Chow SL, Chandran V, Fazelzad R, Johnson SR.** Prognostic factors for survival in systemic lupus erythematosus associated pulmonary hypertension. *Lupus* **2012**; 21:353-64.
43. **Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG.** Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* **2006**; 65:144-8.
44. **Junca J, Cuxart A, Olive A, Tural C.** Anti-intrinsic factor antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* **1993** ;2:111-4
45. **Ng WL, Chu CM, Wu AKL, et al.** Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* **2006**; 99:37-47.
46. **Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al.** Concise report: two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* **2006**; 45:851-4.
47. **Musio F, Bohlen EM, Yuan CM, Welch PG.** Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* **1998**; 28:1-19.
48. **Inoue Y, Matsubara A, Okuya S, et al.** Myelofibrosis and systemic lupus erythematosus: reversal of fibrosis with high-dose corticosteroid therapy. *Acta Haematol* **1992**; 88:32-6.
49. **Bourre-Tessier J, Huynh T, Clarke AE, et al.** Features associated with cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2011**; 20:1518-25.
50. **Rosenbaum E, Krebs E, Cohen M, et al.** The spectrum of clinical manifestations, outcome and treatment of pericardial tamponade in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study and literature review. *Lupus* **2009**; 18:608-12.
51. **Apte M, McGwin G Jr, Vilá LM, et al. for the LUMINA Study Group.** Associated factors and impact of myocarditis in patients with SLE from LUMINA, a multiethnic US cohort. *Rheumatology* **2008**
52. **Silver AS, Shao CY, Ginzler EM.** Aortitis and aortic thrombus in systemic lupus erythematosus. *Lupus* **2006**; 15:541-3.

53. **Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E**, et al. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **1987**; 30:241-8.
54. **Suehiro RM, Borba EF, Bonfa E**, et al. Testicular Sertoli cell function in male systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **2008**; 47:1692-7.
55. **De Bellis A, Bizzarro A, Pivonello R**, et al. Prolactin and autoimmunity. *Pituitary* **2005**; 8:25-30.
56. **Parker B, Urowitz MB, Gladman DD**, et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* **2013**; 72:1308-14
57. **Davies JB, Prabakar KT**. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Ophthalmol* **2008**; 19: 512-8.
58. **Fesler BJ**. Infectious Diseases in Systemic Lupus Erythematosus: Risk Factors, Management and Prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, **2002**; 16 (2): 281-291.
59. **Zondman Goddard G, Shoenfeld Y**. Infections and SLE. *Autoimmunity*, **2005**; 38 (7): 473-485.
60. **Petri M, Orbai AM, Alarcón GS**, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677.
61. **Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA**, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* **1992**; 10:541.
62. **Dr Berna Bozkurt**, Sistemik lupus eritematozusta mannoz bağlayıcı lektin düzeyleri ve mannoz bağlayıcı lektin gen polimorfizimlerinin hastalığın klinik bulguları ile ilişkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana **2007**.
63. **Lehmann P, Homey B**. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* **2009**; 8:456.
64. **Toloza SM, Cole DE, Gladman DD**, et al. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus* **2010**; 19:13.
65. **Tench CM, McCarthy J, McCurdie I**, et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology (Oxford)* **2003**; 42:1050.
66. **Formica MK, Palmer JR, Rosenberg Let al**. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol* **2003**; 30:1222
67. **Murdaca G, Orsi A, Spanò F**, et al. Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: current views upon safety and immunogenicity. *Autoimmun Rev* **2014**; 13:75.
68. **Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA**. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* **2010**; 69:20.
69. **Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, et al**. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas--a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract.* **2002**; 55(3):209-19.

70. **Griffiths B, Emery P.** The treatment of lupus with cyclosporin A. *Lupus*. **2001**;10(3):165-70.
71. **Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Robledo I, Vela-Ojeda J, Vadillo-Buenfil M, Rosas-Cabral A, et al.** Long-term effectiveness of danazol corticosteroids and cytotoxic drugs in the treatment of hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. **2003**;12(1):52
72. **Manzi SK, A. H.** Systemic Lupus Erythematosus C. Treatment and Assessment in: Klippel, J.H; Stone, J.H; Crofford, L.e. J;White, P.H (Eds). *Primer on the Rheumatic Diseases*. **2008**; p. 327-37.
73. **Ponticelli C, Moroni G.** Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus*. **2005**; 14(1):95-8. .
74. **Paz, Z. Tsokos, G.C. ve ark.** New therapeutics in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, **2013**; 25(3): p. 297-303.
75. **Solsky, M.A, Wallace, D.J. ve ark.** New therapies in systemic lupus erythematosus. *Best Prac Res Clin Rheumatol*, **2002**; 16(2): p. 293- 312.
76. **Kaplan MH, Volanakis JE.** Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. *J immunol* **1974**; 112(6):2135-47
77. **Thompson D,Pepys MB, Wood SP,** The physigological structure of human C-reactine protein and its complex with phosphocolin, *Structure* **1999**; 7(2):169-77
78. **YP, Mold C, Du Clos TW.** Sublytic complement attack exposes C-reactive protein binding sites on cell membranes. *J İmmunol*. **1994**;152(6): 2995-3005
79. **Agrawal, A. and Volanakis, J.E.** “Probing the C1q-binding site on human C-reactive protein by site-directed mutagenesis”, *J. Immunol*. **1994**; 152, 5404–5410.
80. **Szalai AJ.** C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures. *Clin Dev. Immunol*. **2004** Sep-Dec;11(3-4):221-6.
81. **Rordorf C, Schnebli HP, Baltz ML, et al.** The acute phase response in (NZB X NZW)F1 and MRL/lpr mice. Contrasting patterns resembling systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis respectively. *J. Exp. Med*. **1982**; 156:1268–1273.
82. **Russel AI, et al.** Polymorphisim in the human C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erithematosus. *Human Molecular Genetics* **2004**; 13(1):137-47
83. **Marnell, L. Mold, C. and Du Clos, T.** C-reactive protein: ligands receptors and role in inflammation. *Clin. Immunol*. **2005**; 117, 104–111.
84. **Enocsson H, Sjowall C, Skogh T, Eloranta ML, Ronnblom L, Wettero J** Interferon-alpha mediates suppression of Creactive protein: explanation for muted C-reactive protein response; in lupus flares? *Arthritis Rheum* **2009**; 60: 3755–3760
85. **Danik JS, Ridker PM** Genetic determinants of C-reactive protein. *Curr Atheroscler Rep* **2007**; 9:195–203
86. **Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al.** Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* **2008**; 359 (18), 1897–908
87. **Sudhesan A, Rajappa M, Chandrashekar L, et al.** Association of C-Reactive Protein (rs1205) Gene Polymorphism with Susceptibility to Psoriasis in South Indian Tamils. *J Clin Diagn Res*. **2016** Oct;10(10):GC01-GC04.

88. **López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, et al.** Influence of elevated-CRP level-related polymorphisms in non-rheumatic Caucasians on the risk of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* **2016** Aug 18; 6:31979
89. **Claushuis TA, de Vries MK, van der Weijden MA et al.** C-reactive protein polymorphisms influence serum CRP-levels independent of disease activity in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* **2015 Mar-Apr**;33; (2):159-65.
90. **Nair AM, Goel R, Hindhumati M et al.** C-reactive protein gene polymorphisms (rs1205) in Asian Indian patients with Takayasu arteritis: Associations and phenotype correlations. *J. Rheumo* **2018 Mar**; 21(3):732-739
91. **Klein, D** Quantification using real-time PCR technology: Applications and limitations. *Trends Mol. Med.* **2002**; 8: 257–260.
92. **Wong M, Tsao BP** Current topics in human SLE genetics. *Springer Semmin Immun* **2006**; 28:97–107.
93. **Shih PB, Manzi S, Shaw P, et al.** Genetic variation in C-reactive protein (*CRP*) gene may be associated with risk of systemic lupus erythematosus and CRP concentrations. *J Rheumatol* **2008**; 35:2171–2178
94. **Du Clos TW, Zlock LT, Rubin RL** Analysis of the binding of C-reactive protein to histones and chromatin. *J Immunol* **1998**; 141:4266–4270
95. **Yemil Atisha-Fregoso, Guadalupe Lima, Eduardo Carrillo-Maravilla, et al.** C-reactive protein (*CRP*) polymorphisms and haplotypes are associated with SLE susceptibility and activity but not with serum CRP levels in Mexican population *Clin Rheumatology* **2018 Mar 20**; 18:4059-5
96. **Delongui F1, Lozovoy MAB2, Iriyoda TMV3,4, et al.** C-reactive protein +1444CT (rs1130864) genetic polymorphism is associated with the susceptibility to systemic lupus erythematosus and C-reactive protein levels. *Clin. Rheumotol.* **2017** Aug;36(8):1779-1788
97. **Edberg JC, Wu J, Langefeld CD, et al.** RP Genetic variation in the CRP promoter: association with systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* **2008**; 17:1147–1155
98. **Karassa FB, Trikalinos T, Ioannidis JP** The role of FcγRIIA and IIIA polymorphisms in autoimmune diseases. *Biomed Pharmacother* **2004**; 58:286–291
99. **Graham RR, Cotsapas C, Davies et al.** Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* **2008**; 40:1059–1061
100. **Marnell L, Mold C, Du Clos TW** C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* **2005**; 117:104–111
101. **Aterido A, Julià A, Carreira P et al.** Genome-wide pathway analysis identifies VEGF pathway association with oral ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* **2017 Jun 15**; 19(1):138
102. **Ferrara N.** Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* **2004**;25(4):581–611.
103. **Sakly N, Mirshahi P, Ducros E, et al** Angiogenic activity in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18(8):705–12.
104. **Urman JD, Lowenstein MB, Abeles M, et al.** Oral mucosal ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **1978**; 21(1):58–61

105. **Taylor J, Glenny AM, Walsh T, et al.** Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* **2014** ;9:CD011018.
106. **Kaneko F, Tojo M, Sato M, Isogai E.** The role of infectious agents in the pathogenesis of Behçet's disease. *Exp Med Biol.* **2003**;528:181-3.
107. **Kaneko F, Oyama N, Nishibu A.** Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms *Yonsei Med J.* **1997 Dec**;38(6):444-454
108. **Narikawa S, Suzuki Y, Takahashi M,** Streptococcus oralis previously identified as uncommon 'Streptococcus sanguis' in Behçet's disease. *Arch Oral Biol.* **1995 Aug**;40(8):685-90.
109. **Bertoli A, Vilá LM, Reveille JD, Alarcón GS** Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): LXI. Value of C-reactive protein as a marker of disease activity and damage. *J Rheumatol* **2008** 35:2355–2358
110. **Seelen MA, Van der Bijl EA, Trauw LA et al.** A role of MBL Dysfunction in Generation of Autoantibodies in SLE. *Rheumatology*, **2005**; 44 (1): 111-119.



ÖZGEÇMİŞ




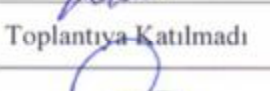


Adı Soyadı : Güllü Sandal UZUN
Doğum Tarih ve Yeri : 20 / 07 / 1988 Tarsus
Medeni Durumu : Evli
Adres : Gürselpaşa Mahallesi 75574 sk. Aslanpark-1 Sitesi
kat10 no:19 SEYHAN/ADANA
Telefon : 0506-440-32-98
E-posta : gllsndl.uzunMD@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Biga Devlet Hastanesi Biga/ Çanakkale
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
Anabilim Dalı Sarıçam/Adana
Yabancı Dil(ler) : İngilizce

EKLER

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
60	13 Ocak 2017

KARAR NO 2- İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Eren Erken yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Güllü Sandal Uzun tarafından yürütülmesi öngörülen, ' Sistemik Lupus Eritematozus'ta C-Reaktif Protein Gen Polimorfizmi Düzeyleri ve C-Reaktif Protein Gen polimorfizmlerinin Hastalığın Klinik Bulguları ile İlişkinin Araştırılması' başlıklı tıpta uzmanlık tezi projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Doç Dr Suat Gezer Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22