



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS'TA
HASTALIK AKTİVASYONU VE D VİTAMİNİ
METABOLİZMASININ IL-10, IL-17 ve IL-23
DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. BEYZA GENÇ ÇETİN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK

AYDIN-2015

T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS'TA
HASTALIK AKTİVASYONU VE D VİTAMİNİ
METABOLİZMASININ IL-10, IL-17 ve IL-23
DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

DR. BEYZA GENÇ ÇETİN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK

AYDIN-2015

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **TPF-14031** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ÖN SÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca yanında çalışmaktan onur duyduğum, meslek hayatıma kattığı değerlerle kendisini örnek aldığım tez danışmanı hocam Prof. Dr. Taşkın Şentürk'e, ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan Prof. Dr. Abdulvahit YÜKSELEN, Prof. Dr. Ali Önder KARAOĞLU, Prof. Dr. Engin GÜNEY, Prof. Dr. V. Gürhan Kadıköylü, Prof. Dr. M. Hadi YAŞA, Prof. Dr. Nezih MEYDAN, Prof. Dr. Sabri BARUTCA, Prof. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Prof. Dr. Zahit BOLAMAN, Doç. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU, Yard. Doç. Dr. Adil COŞKUN, Yard. Doç. Dr. Hakan Akdam, Yard. Doç. Dr. Mediha AYHAN ve Yard. Doç. Dr. Mustafa Ünübol'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez konumla ilgili serolojik parametrelerin değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Neriman Aydın'a,

Maddi ve manevi destekleriyle her zaman yanımda olan ve bu günlere gelmemi sağlayan aileme ve eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Beyza Genç Çetin

Aydın, 2015

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sistemik Lupus Eritematozus	
2.2. Sistemik Lupus Eritematozus Epidemiyolojisi	2
2.3. Sistemik Lupus Eritematozus Tanım ve Sınıflandırma	3
2.4. Sistemik Lupus Eritematozus İmmunopatolojisi	6
2.4.1. Sistemik Lupus Eritematozusta İmmün Sistem Anormallikleri	6
2.4.2. Sistemik Lupus Eritematozusta İmmün Yanıtın Özellikleri	6
2.4.3. Sistemik Lupus Eritematozusta Sitokin Ortamı	7
2.4.4. Sistemik Lupus Eritematozusta Önemli Sitokinler	9
2.4.4.a. İnterlökin-10	9
2.4.4.b. İnterlökin-17	9
2.4.4.c. İnterlökin-23	10
2.5. Sistemik Lupus Eritematozusta Etyopatogenez	11
2.5.1. Genetik Yatkınlık	11
2.5.2. Hormonal Faktörler	12
2.5.3. Çevresel Faktörler	12
2.6. Sistemik Lupus Eritematozusta Klinik Özellikler	12
2.6.1. Deri Bulguları	12
2.6.2. Kas İskelet Özellikleri	12
2.6.3. Renal Hastalık	13
2.6.4. Nöropsikiyatrik Belirtiler	14
2.6.5. Serozit	14
2.6.6. Pulmoner Tutulum	14
2.6.7. Kardiyak Tutulum	15
2.6.8. Gastrointestinal Tutulum	15
2.7. Sistemik Lupus Eritematozus Laboratuvar Özellikleri	15
2.8. Sistemik Lupus Eritematozus Tedavi	16
3. D VİTAMİNİ	17
3.1. D Vitamini Sentezi	17

3.2. D Vitamininin Biyolojik Aktiviteleri	17
3.3. D vitamini ve İmmün Sistem	18
3.4. D vitamini ve SLE	18
3.5.D vitamini Düzeyleri	19
4. GEREÇ ve YÖNTEM	20
5. BULGULAR	23
6. TARTIŞMA	29
7. SONUÇLAR	33
8. ÖZET	34
9. SUMMARY	36
10. KAYNAKLAR	38

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I: ACR 1997 SLE Sınıflandırma Kriterleri.

Tablo II-a: SLICC Sınıflandırma Kriterleri (2012); Klinik Kriterler

Tablo II-b: SLICC Sınıflandırma Kriterleri (2012); İmmunolojik Kriterler

Tablo III: SLE’de görülen otoantikorların klinik ilişkileri

Tablo IV: SLE Hastalarında Sitokinler

Tablo V: Uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Cemiyetinin 2003 SLE böbrek tutulumu sınıflandırması.

Tablo VI: Grupların cinsiyet açısından değerlendirilmesi.

Tablo VII: Grupların yaş açısından değerlendirilmesi.

Tablo VIII: Grupların IL-10 Düzeyleri

Tablo IX: Grupların IL-17 Düzeyleri

Tablo X: Grupların IL-23 Düzeyleri

Tablo XI: Grupların D Vitamini Düzeyleri

Tablo XII: Grupların Yaş ve D vitamini Düzeyleri ile Karşılaştırılması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Grupların Ortalama IL-23 Düzeyleri

Şekil 2. Grupların Ortalama D Vitamini Düzeyleri

Şekil 3. D vitamini Düzeyleri ve Yaş Korelasyonu

Şekil 4. D vitamini Düzeyleri ve Hastalık Süresi Korelasyonu

Şekil 5. D vitamini Düzeyleri ve IL-23 Korelasyonu

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

1,25(OH)₂D₃	1,25-dihidroksivitamin D ₃
25(OH)D	25-hidroksivitamin D
ACR	Amerikan Romatoloji Koleji
ANA	anti nükleer antikor
Anti ds-DNA	anti-çift sarmal DNA
anti-Sm	anti-smith
ASH	antijen sunan hücre
BCMA	B cell matürasyon antijeni
BLyS/BAFF	B lenfosit stimülatör proteini
DH	dendritik hücre
EKG	Elektrokardiyografi
FDA	Food and Drug Administration
IFN-γ	interferon-γ
IL-2	interlökin 2
IL-10	interlökin 10
IL-17	interlökin 17
IL-21	interlökin 21
IL-23	interlökin 23
Ig	immünoglobulin
LİF	lösemi inhibitör faktör
MHC	major histokompatibilite kompleksi
MNH	mononükleer hücre
NK	natural killer (doğal katil)
NSAİİ	non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
PTH	parathormon
RANTES	aktivasyon üzerine düzenlenen, normal T hücresi ekspresyonlu ve salınımlı
RF	romatoid faktör
SLE	sistemik lupus eritematozus
SLEDAI	SLE hastalık aktivasyon skoru
SLICC	Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Kliniği

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ (Devamı)

TACI	transmembran aktivatör ve siklofilin ligand interaktörü
TCR	T hücre reseptörü
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
Th17	T helper 17
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
TTP	Trombotik Trombositopenik Purpura
UV	ultraviyole
VDR	D vitamini reseptörü

1.GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), farklı klinik ve laboratuvar özelliklerinin bir arada görülebildiği, değişken seyir ve prognoz ile karakterize, multisistemik, otoimmün, inflamatuvar bir bağ doku hastalığıdır. Hastalığın etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber genetik faktörler hastalığın en güçlü belirleyicisi olarak ortaya çıkar. Hormonal ve çevresel faktörler, ve kimyasal maddeler de hastalık sürecini tetikleyen diğer nedenlerdir. T hücrelerinin anormal regülasyonu sonucunda immün toleransın bozulması, otoantijenlere karşı anormal yanıt, T hücre reseptörleri arasında anormal sinyal iletimi gibi olaylar da SLE otoimmünitesine katkıda bulunur.

Th17 (T helper 17) hücrelerinin ürettiği en önemli efektör sitokin interlökin- 17'dir (IL-17). IL-17, doku inflamasyonunun regülasyonunda pek çok fonksiyonu olan bir proinflamatuvar sitokindir ve SLE hastalarında B lenfosit proliferasyonu ve antikor üretiminde önemli rol oynar. IL-17 aynı zamanda henüz yeni araştırılmaya ve birçok hastalığın patogenezinde incelenmeye başlanmış olan Th17'nin belirtecidir. Th17 hücrelerinin stabilizasyonu ve gelişiminde interlökin-23 (IL-23) molekülüne gereksinim vardır. IL-23 ağırlıklı olarak makrofaj ve dendritik hücreler gibi aktive olmuş antijen sunan hücreler tarafından üretilirler. İnterlökin-10 (IL-10)'un ise B hücre diferansiasyonu, proliferasyonu ve otoantikor oluşumu üzerine olan pozitif etkileri vardır ve bu sitokindeki disregülasyonun SLE dahil olmak üzere pek çok enfeksiyon ve otoimmün hastalık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

D vitamini, steroid yapısında bir hormondur. Kalsiyum ve kemik metabolizmasına ek olarak hücre gelişmesi, proliferasyonu, apoptozu ve SLE patofizyolojisi ile ilgili immün sistem hücreleri üzerine de etkileri vardır. D vitamini B hücre proliferasyonunu inhibe eder ve B hücre farklılaşmasını ve immunoglobulin sekresyonunu bloke eder. Ayrıca, T hücre proliferasyonunu da suprese eder. Bu etkiler inflamatuvar sitokinlerin (IL-17, IL-21) yapımında azalmaya ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin yapımında da artmaya sebep olur. D vitamininin sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra birçok otoimmün ve alerjik, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir.

Biz çalışmamızda, yukarıdaki bilgiler ışığında SLE hastalarında, hastalık patogenezinde etkili olduğunu düşündüğümüz IL-10, IL-17 ve IL-23 sitokinleri ile D vitamini

düzeylelerinin tayinini ve bu düzeylelerin klinik ve laboratuvar verileri ile olası ilişkilerinin araştırılmasını hedefledik.

Çalışma sonuçlarının SLE immüno-patogenezinin aydınlatılmasına katkıda bulunacağını, ayrıca bu konuda bir çalışmanın ülkemizde henüz yapılmamış olduğundan elde edilecek sonuçların önemli olacağını ümit ediyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Sistemik lupus eritematozus (SLE), farklı klinik ve laboratuvar özelliklerinin bir arada görülebildiği, değişken seyir ve prognoz ile karakterize, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, multisistemik, otoimmün, inflamatuvar bir bağ doku hastalığıdır (1).

“Lupus” (Latince: Kurt) terimi ilk olarak, orta çağda kurt ısırığını andıran, eroziv deri lezyonlarını tanımlamak için kullanılmıştır. SLE’nin cilt tutulumu ilk olarak 1851’de Cazenava tarafından tanımlanmış, bu tanımladığı lezyonlara “Lupus Eritematoz” adını vermiştir. Böylece lupusun deri tutulumunun tariflendiği, lupusun gelişim sürecindeki klasik dönem tamamlanmıştır. 1872’de Kaposi tarafından bazı hastalarda, cilt tutulumuna ek olarak kalp ve böbrek tutulumu gibi sistemik tutulumdan bahsedilmiştir ve “Sistemik Lupus Eritematoz” terimi önerilmiştir. Böylelikle hastalık sürecindeki neoklasik dönem başlamıştır. 1942’de Klemperer lupusun, bağ dokusunun diğer elementlerinin de tutulmuş olmasına karşın bir kollajen doku hastalığı olduğunu ileri sürmüştür. 1948’de Hargraves ve arkadaşlarının lupus eritematozus hücrelerini tanımlaması ile lupus gelişim sürecindeki modern dönem başlamıştır. Bu süreçte postmodern dönem; immünfloresans teknik ve mikroskopisi ile hasta örneklerinin incelenmesi ile başlamıştır. 1957’de Holman ve Kunkel tarafından immünfloresan teknik ile nükleer partiküllere karşı, direk otoantikorlar tanımlanmıştır. 1957 yılından itibaren, lupusta kendisine karşı otoantikor geliştirilen, 30’dan fazla nükleer antijen tanımlanmıştır (2).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

2.2.1. İnsidans ve Prevalans: SLE, her yaş grubundaki kadınları etkileyebilen, sık görülen otoimmün bozukluklardandır. Hastalık sıklıkla doğurganlık çağındaki kadınları etkiler. İnsidans ve prevalansı cinsiyet, etnik köken, yaş, güneşe maruziyet durumu gibi birçok genetik ve çevresel faktörler etkiler (1).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde genel insidansın 100.000’de 1,6 ile 7,6 arasında olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda görülme sıklığı, erkekler ile karşılaştırıldığında 100.000’de 2,5 ile 14,1 gibi daha yüksek oranlara sahiptir. İnsidansın pik yaptığı dönem, doğurganlık dönemi olan 15-45 yaşlar arasındır. ABD’de genel prevalans 100,000’de 14,6 ile 508 arasında, Avrupa’da ise 100.000’de 12,5 ile 39 arasında değişmektedir (1).

2.2.2. Mortalite ve Morbidite: Son 50 yılda SLE'nin sağkalım oranı büyük ölçüde artmıştır. Avrupa'da yedi ülkede 1000 hastada yapılan bir çalışmada 10 yıllık sağkalım oranı %92 olarak rapor edilmiştir (3). Bu artışın nedenleri arasında erken tanı, yeni tedavi ajanları, hemodiyaliz tedavisi veya nefritli hastalara organ transplantasyonu yapılması gibi faktörler yer almaktadır (1).

2.3. TANIMLAMA ve SINIFLANDIRMA

SLE sınıflandırması için belirlenen kriterler ilk kez 1971'de Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından belirlenmiş ve daha sonra 1982 ve 1997'de revize edilmiştir. 1997'de revize edilen son kriterlere göre 11 kriterden dördünün bulunması SLE tanısı koymak için yeterlidir (1).

Tablo I: ACR 1997 SLE Sınıflandırma Kriterleri.

Kriter	Tanım
Kelebek Döküntü	Yanaklarda ve burun sırtında, nazolabial olukların korunduğu, düz veya kabarık fikse eritem
Diskoid Döküntü	Keratotik skarlar ve folliküler tıkaçlar gösteren, deriden kabarık eritemli plaklar
Fotosensitivite	Hasta hikayesi veya doktor gözlemiyle saptanan, güneş ışığına reaksiyon olarak gelişen döküntü ve/veya hastalık belirtilerinde ağırlaşma
Oral Ülserler	Doktor tarafından saptanmış, sıklıkla ağrısız, oral ya da nazofarengeal ülser
Artrit	İki veya daha fazla eklemden hassasiyet ve efüzyonla karakterize, eroziv olmayan artrit
Serozit	a) Plörezi: tipik plevral ağrı öyküsü, plevral frotman ya da plevral efüzyon varlığı ile serözit gösterilmiş, ya da b) Perikardit: EKG bulguları, perikardiyal frotman ya da perikardiyal efüzyon varlığı ile gösterilmiş
Renal Bozukluk	a) 0,5 gr/gün den fazla veya kantitasyon yapılamıyorsa 3+ persistan proteinüri b) Eritrosit, hemoglobin, granüler, tübüler veya karışık hücreli silindirler
Nörolojik Tutulum	a) Bir ilaca veya metabolik bozukluğa bağlı olmayan konvülsiyonlar b) Bir ilaca veya metabolik bozukluğa bağlı olmayan psikoz
Hematolojik Bozukluk	a) Retikülositoz ile birlikte hemolitik anemi veya b) Lökopeni: İki veya daha fazla ölçümde $<4000/\text{mm}^3$ veya c) Lenfopeni: İki veya daha fazla ölçümde $<1500/\text{mm}^3$ veya d) Trombositopeni: $<100.000/\text{mm}^3$ ilaca bağlı olmamak şartıyla

İmmunolojik Bozukluk	a) anti-DNA: doğal DNA'ya karşı anormal titrede antikor veya b) anti-Smith: Sm nükleer antijenine karşı antikor varlığı veya c) antifosfolipid antikorların aşağıdaki durumlardaki pozitifliği: 1) antikardiyolipin IgM ya da IgG antikor pozitifliği, 2) standart yöntemle pozitif lupus antikoagülan testi ya da 3) en az altı aydır pozitif olduğu bilinen ve Treponema pallidum immobilizasyon testi ya da treponemal antikor floresan absorpsiyon testleri ile doğrulanmış yalancı pozitif sifiliz testi
Antinükleer Antikor	İmmünfloresan yöntemi ile gösterilmiş anormal ANA titresi veya 'ilaca bağlı lupus' sendromu ile ilişkisi bilinen ilaç kullanım öyküsü olmaması

Sınıflandırma rehberi: ≥ 4 kriteri pozitif olan olgular SLE olarak sınıflanabilir.

ANA: anti-nükleer antikor; EKG: elektrokardiyografi

Daha sonra 2003 yılında “*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*” (SLICC)’in yürüttüğü ve 716 SLE hastasını içeren çalışmaya göre, klinik ve immünolojik kriterler tekrar tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma kriterleri, ACR tarafından belirlenen kriterlere göre daha az yanlış sınıflandırmaya sebep olan, daha sensitif, ancak daha az spesifik olarak kabul edilmiştir. Bu kriterlere göre en az bir klinik ve en az bir immünolojik kriter içeren dört kriter pozitifliği veya ANA ve/veya anti-double stranded DNA (anti-ds DNA) antikor pozitifliği ile birlikte olan renal biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefriti SLE olarak sınıflandırılabilir (4).

Tablo II-a: SLICC Sınıflandırma Kriterleri (2012); Klinik Kriterler

Kriter	Tanım
Akut Kutanöz Lupus	a) Lupus malar raşı Büllöz lupus Toksik epidermal nekrolizis: SLE varyantı Makülopapüler lupus raşı Fotosensitif lupus raşı (dermatomiyozit dışlanmalı) b) Subakut deri lupusu: skar bırakmadan iyileşen, endürasyon göstermeyen, psöriaform ve/veya annüler lezyonlar
Kronik Kutanöz Lupus	Klasik diskoid raş: lokalize (boynun yukarısında) ve genel (boynun hem yukarısında hem aşağısında) Hipertrofik (verrüköz) lupus Lupus panniküliti Mukozal lupus Lupus eritematozus tumidus Diskoid lupus veya liken planus

Oral veya Nazal Ülseler	Damakta, bukkal mukozada, dilde veya nazal bölgede ülserler (vaskülit, Behçet hastalığı, enfeksiyon, inflamatuvar barsak hastalığı gibi diğer sebepler dışlandığında)
Alopesi	Saçlarda diffüz incelme veya kırılma, skar bırakmayan alopesi (alopeci areata, ilaçlar, demir eksikliği anemisi gibi sebepler dışlandığında)
Sinovit	İki veya daha çok eklemi tutan, şişlik, effüzyon veya hassasiyetle karakterize sinovit veya 30 dakikadan fazla süren sabah tutukluğu
Serozit	a) Plörezi: tipik plevral ağrı öyküsü, plevral frotman ya da plevral efüzyon varlığı ile serözit gösterilmiş, ya da b) Perikardit: EKG bulguları, perikardiyal frotman ya da perikardiyal efüzyon varlığı ile gösterilmiş
Renal Bozukluk	a) 24 saatlik idrarda 0,5 gr/gün den fazla proteinüri b) Eritrosit silendirler
Nörolojik Tutulum	Psikoz, mononöritis multiplex, miyelit, periferik veya kranial nöropati
Hemolitik Anemi	
Lökopeni	a) Lökopeni: En az bir ölçümde $<4000/\text{mm}^3$ veya b) Lenfopeni: En az bir ölçümde $<1000/\text{mm}^3$ veya
Trombositopeni	En az bir ölçümde $<100.000/\text{mm}^3$ (ilaca, portal hipertansiyona veya TTP'ye bağlı olmamak şartıyla)

EKG: elektrokardiyogram, TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura

Tablo II-b: SLICC Sınıflandırma Kriterleri (2012); İmmunolojik Kriterler

Kriter	Tanım
Anti Nükleer Antikor pozitifliği	
Anti ds-DNA	İki ölçümde laboratuvar değerlerinin üzerinde çıkması
Anti Smith Antikor pozitifliği	
Antifosfolipid antikorların pozitifliği	a) Antikardiyolipin IgM ya da IgG antikor pozitifliği ya da b) Standart yöntemle pozitif lupus antikoagülan testi ya da c) En az altı aydır pozitif olduğu bilinen ve Treponema pallidum ya da d) Anti- β_2 glikoprotein I (IgA, IgM veya IgG) varlığı
Düşük Kompleman Düzeyi	C3 veya C4 veya CH50 düşüklüğü
Direkt Coombs Test Pozitifliği	Hemolitik anemi olmadan

Petri M, Arthritis Rheum. 2012Aug;64(8):2677-86

2.4. İMMUNOPATOLOJİ

2.4.1. SLE’da immün sistem anormallikleri: Hastalık B lenfosit, T lenfosit ve monosit kökenli hücrelerin anormallikleri ile karakterizedir. Bu anormallikler poliklonal B hücre aktivasyonu, hipergamaglobulinemi, otoantikor üretimi ve immün kompleks oluşumuna neden olur (5).

T Lenfositler; SLE patogenezinde en önemli rol oynayan hücrelerdir. Kendilerine B lenfositler tarafından sunulan otoantijenleri tanıyıp, antijene özgül bir yanıt başlatırlar. SLE’ li olgularda dolaşan T hücre sayısının, klinik aktiviteye paralel olarak azalmış olduğu görülmektedir. Sayıca azalmış olmalarına karşın dolaşan T lenfositlerin aktivasyon düzeyleri yüksektir, ancak fonksiyonlarında azalma vardır (6).

B lenfositler ; SLE’li hastaların dolaşan B hücre sayılarında önemli bir artış yoktur. Buna karşılık B hücreleri aktiftir ve immünoglobulin (Ig) yapımları artmıştır. Hastalarda IgG tipinde, yüksek titrede ve yüksek afiniteli, patojenik özellikte antikorlar üretilmektedir (6).

B lenfosit stimülatör proteini (BLyS/BAFF), Tümör Nekrozis Faktör (TNF) ligandı süper ailesine üye bir proteindir. Yalnızca monositler, makrofajlar, dendritik hücrelerde (DH) ve aktif T lenfositlerde sunulur. B hücrelerinin ekspansiyonunda ve fonksiyonlarında ko-stimulatuar olarak görev yapmaktadır. B lenfositlerin proliferasyonunu ve Ig yapımını artırır, apoptozunu inhibe ederek ömürlerini uzatır. Bilinen üç reseptörü vardır: “*B cell maturation antigen*” (BCMA), “*transmembran aktivatör ve siklofilin ligand interaktörü*”(TACI) ve BAFF reseptörü (6). SLE’li olgularda serum BLyS düzeyleri ve BLyS biyolojik aktivitesi de artmıştır (7).

2.4.2. İmmün Yanıtın Özellikleri: SLE’de immün yanıtın temel özelliği SLE’nin bir Th2 hastalığı olmasıdır. Hastalarda Th2 sitokin örneği [IL-2’de azalma, IL-6 ve interferon- γ ’da (IFN- γ) artma] vardır. Th2 tipi otoantikor yanıtı başladıktan sonra pozitif geri besleme mekanizması ile kısır döngü oluşur ve Th2 tipi immün yanıt giderek şiddetlenir ve daha fazla self antijene karşı otoantikor yapımı tetiklenir (6).

SLE hastalarındaki temel immunolojik bozukluk otoantikor üretimidir. Bu otoantikorlar primer olarak nükleik asitleri, proteinleri, nükleoprotein komplekslerini hedef alırlar ve antinükleer antikor (ANA) olarak adlandırılırlar (6). ANA en karakteristik otoantikordur ve hastaların %95-98’inde pozitifdir. Anti-ds DNA ve anti-smith (anti-Sm) otoantikorları SLE’li hastalarına özgün otoantikorlardır ve SLE sınıflama kriterleri arasında yer alır. Serumdaki anti-ds DNA düzeyi her hasta için geçerli olmamakla birlikte hastalık

aktivitesini yansıtabilmektedir (8). Sm otoantijeni hastalığın klinik başlangıcından önce gösterilebilen antikorlardan olup, yüksek prognostik değere sahiptir. Anti-dsDNA ile en güçlü ilişkiye sahip klinik durum nefrittir (1).

SLE’li hastaların klinik bulguları arasındaki büyük farklılıklar, otoantikor profillerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Tablo III’de otoantikor-klinik bulgular ilişkisinin örnekleri toplu halde görülmektedir.

Tablo III: SLE’de görülen otoantikorların klinik ilişkileri

Otoantikor	Sıklık (%)	SLE için spesifite	Klinik Özellikler
dsDNA	50-90	++	Nefrit, Serozit
Ro (SS-A)	20-60	+	Subakut kutanöz lupus, Nefrit, Nötropeni, Neonatal lupus
La (SS-B)	15-40	+	Konjenital kalp bloğu, Neonatal lupus
Sm	3-30	++	
RNP	10-30	+	
U1 RNP	10	+	Miks bağ doku hastalığı
Ribozomal P	10-20	++	Depresyon, Psikoz
Kardiyolipin	10-30	-	Tromboz, Fetal kayıp, Trombositopeni

++ : oldukça spesifik, +:diğer otoimmün bozukluklarda bulunan antikor, - diğer inflamatuvar hastalıklarda da bulunan antikor

2.4.3. SLE’da Sitokin Ortamı: Sitokinler lenfosit, makrofaj ve dendritik hücre (DH) gibi farklı immün hücrelerden salgılanır ve hem doğuştan, hem edinilmiş immün sistemde rol oynayarak pek çok hedef hücrenin aktivasyonu ve fonksiyonunu düzenlerler. Doğuştan immün cevabın erken fazında; DH ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreler (ASH) patojenleri yakalar ve antijenlerini *Major Histocompatibility Complex* (MHC) ile birlikte CD4+ T hücrelerine sunar. CD4+ T hücreleri MHC/peptid kompleksini T hücre reseptörü (TCR) aracılığıyla tanır ve CD80/86 gibi kostimülatör moleküller ilişkisi ile aktive olur. ASH tarafından üretilen sitokin profili, immün yanıtta hangi aktive T hücrenin yer alacağını belirler. T hücrelerinin Th1 veya Th2 hangi alt tipine dönüşeceği büyük oranda antijene bağlıdır (9).

Th1 hücreleri IL-2, IFN- γ ve TNF’ yi sekrete eder ve makrofaj aktivasyonu, gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı gibi hücre aracılı fonksiyonları destekler. Th2 hücreleri ise B hücre

aktivasyonu, IgG1 ve IgE arasında izotip geçişi gibi olayları sağlayan IL-4, IL-5 ve IL-13'ü salgılar (10).

SLE'de, özellikle hastalığın aktif dönemlerinde belirli sitokinlerdeki artışlar, B hücre yanıtlarını arttırarak immün kompleks aracılı yıkıma ve glomerllerdeki sklerotik yanıtta katkıda bulunarak patogeneizde de önemli rol oynar (6). Lupus hastalarında sitokin profilleri bugüne kadar birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmalarla ilgili bilgiler tablo IV'de özetlenmiştir (5).

Tablo IV: SLE Hastalarında Sitokinler

Sitokinler	zellikleri ve Etkileri
IL-2	• Mononükleer hücreler (MNH)'de IL-2 ekspresyonu artmıştır. • Lenfositlerde IL-2 mRNA ekspresyonu artmıştır. • Serum sIL-2 reseptör ekspresyonu artmıştır • T hücrelerinde antijenik ve mitojenik uyarıyla IL-2 retimi azalmıştır
IL-6	• MNH'de IL-6 mRNA ekspresyonu artmıştır • Stimüle edilmiş tüm hücre kültürlerinde IL-6 retimi artmıştır • Serum IL-6 konsantrasyonları artmıştır
IL-10	• MNH'de spontan olarak IL-10 retimi artmıştır. • MNH'de IL-10/IFN  sekrete eden hücre oranı artmıştır. • MNH'de IL-10 mRNA ekspresyonu artmıştır • Serum IL-10 konsantrasyonu artmıştır ve hastalık aktivitesi ile koreledir.
IL-12	• Uyarılmış MNH tarafından IL-12 retiminde bozulma • MNH'e IL-12 eklenmesiyle Ig ve antiDNA üretimi inhibisyonu • IL-12; IL-10'un MNH zerine etkisini azaltmaktadır
Diğer sitokinler	• Serum IL-15, IL-16 ve IL-18 düzeyleri artmıştır • MNH'de IFN- mRNA ekspresyonu artmıştır • Serum IFN  düzeyi artmıştır

2.4.5. SLE patogenezinde önemli sitokinler:

2.4.5.a. İnterlökin-10 (IL-10): Fiorentino ve arkadaşları, 20 yıl önce farelerde Th2 klonlarından salgılanan, Th1 klonlarında IL-2 ve IFN- sentezini inhibe eden, bugün IL-10 ismiyle bilinen yeni bir immün aracı sitokini tanımlamışlardır. Ancak daha sonra IL-10'un büyük miktarlarda makrofajlar, natural killer (NK:doğal katil) hücreleri ve DH gibi diğer hücre tipleri tarafından da üretildiği anlaşılmıştır (11). X ışını kristallografik teknoloji ve

biyokimyasal analizler sonucunda IL-10'un 35 kD asit-duyarlı, iki iç içe geçmiş nonkovalent homodimer bağlı polipeptid zincirlerden oluştuğu kanıtlanmıştır. IL-10; IL reseptör α ve IL reseptör β 'dan oluşan transmembran reseptör kompleksleri üzerinden immün hücre fonksiyonunu düzenler (12).

IL-10'un baskılayıcı fonksiyonları, makrofaj ve DH'lerin inhibisyonunu ve Th1 hücrelerine direkt baskılayıcı etkileri içerir. MHC klas II ekspresyonunu inhibe etmesinin yanı sıra CD80 ve CD86 kostimülatör moleküllerinin upregülasyonunu düzenler (13). IL-10; IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF- α , granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör, makrofaj inflamatuvar protein-1 α , RANTES (aktivasyon üzerine düzenlenen, normal T hücresi ekspresyonlu ve salınımlı), lösemi inhibitör faktör (LİF) ve ayrıca kendisini de inhibe eder. IL-10 aynı zamanda B hücreleri için güçlü bir büyüme faktörüdür. B hücrelerinin yaşamını, çoğalmasını, farklılaşmasını, antikor üretimini ve MHC klas II ekspresyonunu düzenler. Ayrıca, NK hücre proliferasyonunu ve sitokin üretimini uyarır (14).

IL-10 ve SLE; Pek çok çalışmada IL-10'un SLE üzerindeki etkileri incelenmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan geniş kapsamlı araştırmalar IL-10'un SLE'li hastalarda belirgin yükseldiğini ve hastalık aktivitesi (SLEDAI) ile korele olduğunu göstermiştir (15). IL-10'un B hücre aktivasyonu aracılığı ile yüksek titrede otoantikor üretimini uyararak SLE patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. SLE hastalarında otoantikor üretimi ve B hücre hiperaktivitesi immün disfonksiyonunun iki ana özelliğidir (15). Lauwerys ve arkadaşları SLE hastalarında IL-10'un in vitro bloke edilmesiyle hücrel immün yanıtın bozulduğunu göstermiştir (16).

2.4.5.b. İnterlökin-17 (IL-17): IL-17 (genel adıyla IL-17A) proteini, ilk olarak kemirgen CD4+ T hücre cDNA'sından izole edilen bir tip I transmembran proteindir. Bu proinflamatuvar sitokin primer olarak aktive T lenfositler, özellikle de Th17 tarafından üretilir. Bu Th17 hücreleri, CD4+ T lenfositlerin bir alt grubudur ve IL-6, TNF gibi diğer sitokinleri ve ek olarak kemokinleri üretirler. Bu güne kadar altı tip IL-17 tanımlanmıştır. Bunlar IL-17 sitokin ailesini oluşturan IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E, IL-17F'dir ve yapısal olarak benzerdirler. IL-17 reseptörleri; IL-17R , IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD ve IL-17RE'dir (17).

IL-17 granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör, CXC ligand 1, TNF ve IL-8 aracılığı ile doku nötrofil iyileşmesinde anahtar rol oynar (17). Nötrofil iyileşmesi akut enfeksiyon kontrolünde önemlidir, IL-17R eksikliğinde farelerde ölümcül bakteriyel enfeksiyonlara

yatkınlık ve akciğerde granülosit koloni stimulan faktör ve makrofaj inflamatuvar protein 2’de azalma gözlenmiştir. IL-17’ye atfedilen aktiviteler osteoklastogenezin indüklenmesi ve fibroblastlar tarafından kompleman bileşenlerinin sentezinin uyarılmasını içermektedir (18).

IL-17 ve SLE: SLE’li hastalarda IL-17’nin yükseldiği ve bunun hastalık aktivitesi ile korele olduğu gözlenmiştir. SLE’li böbrek tutulumu olan hastalarda, renal biyopsilerde Th17 hücreleri görülmüştür. Ek olarak IL-17, B hücrelerinin hayatta kalmasında, çoğalmasında ve antikör üretiminde önemli rol oynar, mRNA adezyon molekülünü ve T hücrelerinin endotel hücrelere adezyonunu indükler (17). Yang ve arkadaşları, SLE hastalarında periferik kan mononükleer hücrelerinde ve tutulan organlarda IL-17 varlığını ve yüzdesinin hastalık aktivitesi ile korele olarak yükseldiğini göstermişlerdir (19).

2.4.5.c. İnterlökin-23 (IL-23): Öncelikli olarak makrofaj ve DH gibi aktive olmuş antijen sunan hücreler tarafından üretilen heterodimerik bir sitokindir. IL-23’ün p19 isimli bir alt ünitesi vardır ve biyolojik olarak aktif hale gelebilmek için IL-12’nin p40 isimli alt ünitesi ile birleşir. Biyoaktivitesini IL-12R β 1 ve IL-23R’den oluşan heterodimerik reseptör kompleks ile etkileşime girerek gösterir. IL-23R, NK hücrelerinde, DH, monosit, makrofaj ve aktive T hafıza hücrelerinde bulunur. IL-23, Th17 hücrelerinin büyümesi ve hayatta kalmasının düzenlenmesinde gereklidir (9). IL-23 ile Th17 hücreleri arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlardan birisi IL-23’ün aktive T hücrelerinden IL-17 salınımını arttırmasıdır (20). IL-23 aynı zamanda IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF gibi immün cevabın başında nötrofilleri inflamasyon bölgesine toplayan proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını ve immün cevabın geç fazında Th17 hücrelerinin salgılanmasını uyarır (9).

IL-23 ve SLE: SLE’de IL-23’ün rolünü araştıran son çalışmalar antijen sunan hücreler tarafından anormal IL-23 üretiminin SLE patogenezinde önemini göstermiştir. Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda p19 ve p40 alt ünitelerinin ekspresyonunun tedavi edilmemiş SLE’de arttığı, immünsupresif tedavi alan hastalarda ise azaldığı rapor edilmiştir. Aynı zamanda p19 ve p40 ekspresyonunun aktif SLE hastalarında (SLEDAI>10) inaktif hastalara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (21).

2.5. ETYOPATOGENEZ

SLE çeşitli dokuların inflamasyonu ve nükleer antijenlere karşı üretilen otoantikörlerle karakterize kronik, otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın kökeninde kompleks genetik hastalıklar ve çevresel faktörler yatar ancak otoimmün sürecin kesin nedeni hala

bilinmemektedir. Hem doğal, hem edinilmiş bağışıklık sistemi rol oynar ve apoptozis otoantijenlerin ana kaynağı olarak görülmektedir (22). İmmün toleransın kaybı, antijenik yükün artması, yardımcı T hücrelerinin aşırı aktivitesi, defektif B hücre süpresyonu ve Th1'in Th2 immün cevaba kayması, B hücre hiperreaktivitesine ve patolojik antikorların üretimine neden olmaktadır. Lupus patogeneğinde sitokinlerin önemli yeri olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, daha çok hastalarda tip-1 interferon yolunun aşırı aktivasyonu üzerine yoğunlaşmıştır (23). Aşağıda hastalık gelişiminden sorumlu olabilecek faktörler özetlenmiştir;

2.5.1.Genetik Yatkınlık: Monozigot ikizlerde SLE uyumu olması, birinci derece akrabalarda SLE sıklığında artış olması ve kardeşler arasında SLE görülme riskindeki artış; hastalığın polijenik kalıtımı olduğu gösterir. Hastalığa yatkınlık yarattığı düşünülen birçok gen tanımlanmıştır (5).

Genetik bileşenlerden MHC genleri, insanda SLE gelişimi ile ilgili en fazla çalışılan genlerdir. Popülasyon çalışmaları SLE'ye yatkınlıkta HLA klas II gen polimorfizmlerinin etkili olduğunu göstermiştir. HLA-DR2 ve DR3'ün SLE ile ilişkisi değişik etnik gruplarda ortak bir bulgu olarak ortaya çıkmaktadır ve hastalığın gelişiminde rölatif riski 2-5 kat arasında arttırmaktadır. HLA klas II genleri ile bazı otoantikorların (anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNP ve anti-DNA antikorları) ilişkisi olduğu gösterilmiştir (5).

MHC klas III gen bölgesinde konjenital kompleman eksiklikleri de hastalığa yatkınlığı etkilemektedir. Özellikle de C2 ve C4'ü kodlayan klas III genleri bazı etnik gruplarda SLE gelişiminde risk oluşturlar. Ayrıca SLE gelişimi C1q, C1 R/S, C2, C4 konjenital eksiklikleri ve C3 polimorfizmleri ile de ilişkilidir (5). Sonuç olarak SLE kalıtımından sorumlu bütün genler henüz tam olarak belli değildir. Değişik yatkınlık genlerinin bir arada bulunması, hastalık riskini daha çok arttırmaktadır (6).

2.5.2.Hormonal Faktörler: SLE'nin kadınlarda erkeklere göre çok daha sık olması ve gebelikte veya postpartum dönemde hastalığın alevlenmesi hormonal faktörlerin önemli olduğunu gösterir (6). Östrojenler B hücrelerinin antikor yapımını ve T hücrelerinin antijenik uyarıya yanıtlarını artırır, dolaşan immün komplekslerin klirensini azaltır, immün yanıtı SLE için karakteristik olan Th2 tipine çevirirler. Androjenler ise hem Th1, hem de Th2 tipi immün yanıtları baskılayıcı role sahiptir. SLE'li erkeklerde hormonal örnek (16 α hidroksiestron ve prolaktin düzeyleri) kadınlarınkine benzerlik göstermektedir (6).

2.5.3. Çevresel faktörler: Genetik ve hormonal faktörler SLE'ye yatkınlık yaratabilirse de, hastalığın başlangıcı pek çok çevresel uyarı ve kimyasallar [ultraviyole (UV) ışığı, ilaçlar], diyet faktörleri ve enfeksiyöz ajanlar (bakteriyel endotoksinler, retrovirüsler) gibi eksojen faktörlere bağlıdır (5).

2.6. KLİNİK ÖZELLİKLER

Halsizlik, aşırı yorgunluk, ateş ve kilo kaybı gibi yapısal yakınmalar sıklıkla SLE'nin ortaya çıkış semptomlarını oluştururlar. SLE'de deri hastalığı veya artrit gibi bazı organ sistem tutulumları sık olmakla birlikte, herhangi bir sistem tutulabilir. Hasatalık raş, artrit, plörezi, proteinüri, Raynaud fenomeni, nöbetler veya sebebi bilinmeyen ateş gibi çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkabilir (1).

2.6.1. Deri Bulguları: SLE'nin en iyi tanımlanan deri belirtisi; eritematöz, deriden kabarık, pruritik veya ağrılı, malar dağılımlı ve gün ışığına maruziyetle artabilen, genellikle akut olarak ortaya çıkan kelebek raştır. Bu bulgunun varlığı SLE tanısını kolaylaştırır. Diğer akut deri lezyonları jeneralize, eritemli ve büllöz lezyonlardır. SLE'li hastaların %50'den fazlası fotosensitivite gösterir. Diskoid lezyonlar diskoid lupus veya SLE'nin bulgusu olarak gelişebilen kronik kutanöz lezyonlardır. Sıklıkla eritematöz papüller veya plaklar şeklinde başlar. Lokalize ve jeneralize olabilir. Pannikülit, alopesi, müköz membran lezyonları, ürtikeriyal lezyonlar SLE'nin diğer nonspesifik deri bulgularıdır.

2.6.2. Kas-İskelet Bulguları: Artralji ve/veya artrit, SLE'nin en sık ortaya çıkış belirtileridir. Akut gelişen artrit herhangi bir eklemi etkileyebilmekle birlikte, tipik olarak elin küçük eklemleri, el bilekleri ve dizlerde görülmektedir. Çoğu olguda non-eroziv ve simetrik, ancak asimetrik poliartrit şeklinde de görülebilir (1). SLE artritinde radyolojik bulgular genellikle minimaldir, ancak hastaların %50 kadarında periartiküler ve diffüz osteoporoz veya yumuşak doku şişliği bulunabilir (24). SLE'nin ileri evrelerinde ortaya çıkan ve sıklıkla kalça gibi birkaç alana lokalize olan akut eklem ağrısı, osteonekroz gelişimini gösterir. Osteonekrozlu hastaların seyri sırasında yüksek doz kortikosteroid kullanımı öyküsü genellikle vardır (1).

2.6.3. Renal Hastalık: SLE hastalık sınıflandırma kriterlerine göre 0,5 gr/gün'den fazla veya kantitasyon yapılamıyorsa 3+ persistan proteinüri olması, eritrosit, hemoglobin,

granüler, tübüler veya karışık hücrel silendirlerin görülmesi renal hastalık kanıtı olarak kullanılır. Renal biyopsi renal hastalığın daha doğru belgelenmesinde uygun bilgiler verir (1). Uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Cemiyeti'nin 2003 yılında yaptığı SLE böbrek tutulumu sınıflandırması tablo V'de yer almaktadır (25).

Tablo V: Uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Cemiyetinin 2003 SLE böbrek tutulumu sınıflandırması.

• Klas I : Minimal mezanşiyal nefrit
• Klas II: Mezanşiyal proliferatif nefrit
• Klas III : Fokal nefrit (<%50 glomerül tutulumu)
○ III (A): aktif lezyonlar var
○ III (A/C): aktif ve kronik lezyonlar var
○ III (C): kronik lezyonlar var
• Klas IV: Diffüz nefrit (>%50 glomerül tutulumu): Diffüz segmental (IV-S) ya da global (IV-G) nefrit
○ IV (A): aktif lezyonlar var
○ IV (A/C): aktif ve kronik lezyonlar var
○ IV (C): kronik lezyonlar var
• Klas V: Membranöz nefrit
• Klas VI: Sklerozan nefrit (glomerüllerde %90 global skleroz var)

Klas I (ışık mikroskopunda immüno Floresan inceleme ile minimal mezanşiyal immün depolanma) ve Klas II'de (ışık mikroskopunda immüno Floresan inceleme ile mezanşiyal hiperselülerite ya da matrikste genişleme) genellikle immünsüpresif tedaviye gerek yoktur. Klas III (subendotelyal immün depolanma ve glomerüllerin %50'sinin altında proliferatif değişiklikler) ve Klas IV grubu hastalarda (subendotelyal depolanma ve glomerüllerin %50'den fazlasında proliferatif değişiklikler) glukokortikoid ve immünsüpresif ajanlarla agresif tedaviye ihtiyaç vardır. Klas V (subepitelyal immün depolanma ve glomerüler kapillerde membranöz kalınlaşma) grubundaki hastalardaki bulgular, klas III veya IV ile kombine olduğunda aynı şekilde tedavi gerektirir. Klas VI hastalarında (%90'dan fazla glomerülde skleroz) genellikle renal replasman tedavisini gerektirir. 'A' veya 'C' aktif veya kronik değişiklikleri gösterir (25).

2.6.4. Nöropsikiyatrik Belirtiler: Nöropsikiyatrik belirtiler santral sinir sistemini, kranial ve periferik sinirleri içeren nörolojik bulgular, ve psikoz ve şiddetli depresyonu içeren psikiyatrik bulgular olmak üzere 2 gruba ayrılabilir. SLE'li hastalarda nörolojik hastalığın en sık bulguları geçmeyen, migren benzeri baş ağrılarıdır. Fokal veya jeneralize

nöbetler de görülebilir. Kraniyel nöropatiler görme defektleri, papilödem, nistagmus veya fasiyel paralizi şeklinde ortaya çıkabilir (1).

2.6.5. Serözit: SLE’de serözit sıktır ve plörezi, perikardit veya peritonit şeklinde ortaya çıkabilir. Plevral effüzyonlar genelde hafiftir ve nadiren büyük çapta veya bilateral olabilir. Sıvı genellikle eksüdadır ve glukoz konsantrasyonu normaldir. Beyaz küre sayısı orta derecede artmıştır ve akut evrede nötrofil, kronik evrede lenfosit ağırlıktadır (1).

Perikardit SLE’de en sık kalp tutulumu şeklidir, ancak plöreziden daha az görülür. Tipik prekardiyal göğüs ağrısı ve prekardiyal sürtünme sesi görülür (1). Ek olarak, SLE’li hastalarda hem bakteri hem de mantarlara bağlı infeksiyöz perikardit de rapor edilmiştir (26).

Akut SLE’nin gastrointestinal sendromu genellikle yaygın abdominal ağrı, anoreksi, bulantı, kusma ve psödo-obstrüksiyon ile kendini gösterir. Olguların bir çoğunda semptomların kaynağının peritonite bağlı olduğu düşünülmektedir (1).

2.6.6. Pulmoner Tutulum: SLE’de pulmoner tutulum; lupus plöriti, lupus pnömonisi, pulmoner hemoraji, pulmoner emboli veya pulmoner hipertansiyonu kapsar (27). Lupus pnömonisi akut veya kronik hastalık olarak karşımıza çıkar. Akut hastalık pnömoniye taklit eder, ateş, dispne, öksürük ve bazen hemoptizi görülür. Kronik formu diffüz intersitisyel akciğer hastalığı şeklinde ortaya çıkar ve eforla dispne, non-produktif öksürük ve akciğer bazallerinde raller ile karakterizedir. Pulmoner hemoraji; pulmoner infiltratlar veya öksürük ve hemoptizi ile ortaya çıkar. Pulmoner vaskülitte bağlı olduğu düşünülmektedir (1).

SLE’de akciğer tutulumu, idiyopatik pulmoner hipertansiyona benzer şekilde, pulmoner hipertansiyon sendromuna yatkınlığı arttırır. Hastalar orta derecede hipoksiktirler ve pulmoner fonksiyon testlerinde restriktif paternleri vardır (28).

2.6.7. Kardiyak Tutulum: Kardiyak tutulum perikardit, miyokardit, endokardit ve koroner arter hastalığını kapsar. SLE’li hastaların %9’unda miyokardit ortaya çıkar. Beklenmeyen kardiyomegali veya beklenmeyen taşikardisi olan hastalarda miyokarditten şüphelenilmelidir (29). Libman ve Sacks tarafından SLE’li hastaların %15-60’ının otopsisinde bakteriyel olmayan verrüköz vejetasyonlar tanımlanmıştır. Vejetasyonlar yalnızca iki boyutlu ekokardiyografi ile tespit edilen kapak kalınlaşmasından kapak disfonksiyonuna neden olan oldukça büyük lezyonlara kadar değişebilir (30).

2.6.8. Gastrointestinal Tutulum: Gastrointestinal tutulum içerisinde en belirgin olarak ortaya çıkan, mezenterik vaskülit ile birlikte olanıdır. Hastalar genellikle sinsi veya intermitten alt abdominal ağrı ile karşımıza çıkar. Mezenterik vaskülitten dolayı intestinal perforasyonlar tanımlanmıştır. SLE’li hastaların %8’inde akut pankreatit gelişir. Abdominal ağrının tipik semptomları, mide bulantısı, kusma ve artmış serum amilazı vardır. Karaciğer tutulumu olarak en sık rastlanan anormallik, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrogenaz ve alkalen fosfataz artışıdır (1).

2.7. LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

2.7.1. Hematolojik Anormallikler: Anemi, lökopeni veya lenfopeni, trombositopeniyi kapsayan sitopeni SLE’nin en sık belirtilerinden biridir. SLE’de en sık görülen anemi, otoimmün hemolitik anemidir. Lökopeni genellikle $2500-4000/mm^3$ arasındadır ve sıklıkla aktif hastalık ile bağlantılıdır. Trombositopeni, inatçı olmaya eğilimlidir, akut lupus seyrini ve tedaviye yanıtı takip eder. Hastalarda genellikle ciddi kanama olmaksızın $50000/mm^3$ ’ün altında trombosit sayısı görülür (1).

2.7.2. Serolojik Anormallikler: Aktif SLE’de C3 ve C4 şeklinde ölçülen kompleman konsantrasyonlarının sıklıkla immün komplekslerin tüketimine bağlı olarak düştüğü gösterilmiştir. Aktif hastalık, özellikle de aktif renal hastalık esnasında düşüş belirgindir. Total kompleman ve C3 düzeylerindeki düşüklük aktif klinik veya renal hastalık olmaksızın geniş cilt tutulumlarında da gözlenmektedir (1). SLE’li hastaların %15’inde romatoid faktör (RF) pozitif bulunabilir. RF pozitif olgularda nefrit daha sık görülmekte ve daha ağır seyretmektedir (6). SLE’li olguların büyük kısmında IgG, IgA veya IgM düzeylerinde yükseklik saptanabilir (6).

2.8. TEDAVİ

SLE’li hastaların tedavisi, semptomların şiddetine ve organların tutulumuna göre bireysel farklılıklar gösterir. Hastaların ilk önce hastalığa ve tedaviye uyumu sağlanmalıdır. Genel koruyucu önlemler olarak aşırı fiziksel ve psikolojik streslerden, ultraviyole ışıklardan kaçınılması ve güneşten koruyucu kremlerin kullanılması önerilmelidir. Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), düşük SLE aktivitesi olan hastalarda, düşük doz kortikosteroidlerden önce veya antimalaryal ilaçlar ile beraber kullanılabilirler (1).

Kortikosteroidler, SLE tedavisinin köşe taşlarıdır. Oral tedavide günlük düşük doz, orta doz (0.5 mg/kg) veya yüksek doz (1 mg/kg) hastalığın bulgularına göre önerilir. Ancak gün aşırı steroid kullanımı lineer kemik büyümesini inhibe etmemesi, obezite, cushingoid görünüm ve steroid kesilme sendromunun daha az görülmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Pulse steroid tedavisi ise ciddi ve hayati organ tutulumlarında verilir. Kortikosteroid tedavi verilmeden önce hastaların bazal olarak kan basıncı ölçülmeli, kemik dansitometrisi, kan şekeri, potasyum düzeyi, lipid profili görülmelidir. Ayrıca tedavi süresince hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipokalemi, osteoporoz, avasküler nekroz, katarakt, kilo alımı, enfeksiyon ve sıvı retansiyonu açısından dikkatli olunmalı ve yıllık kemik dansitometrisi çekilmelidir (31).

Antimalaryal ilaçlar genellikle NSAİ ilaçlara veya düşük doz kortikosteroidlere yanıt vermeyen, hayatı tehdit etmeyen SLE belirtilerinde sıklıkla kullanılır. Hidroksiklorokin, en sık kullanılan antimalaryaldır ve genellikle günde 400 mg dozda başlanır, günde 200 mg idameye geçilir. Klorokin ve kinakrin daha az kullanılan antimalaryal ilaçlardır. Antimalaryaller, hem makrofajlarda hem de lenfoid DH'lerde antijen işlenmesini ve prezantasyonunu azaltarak immunomodülatuar etki yapar. En önemli yan etkileri oküler toksisitedir. Kullanan bireylerde her 6-12 ayda bir oftalmolog muayenesi gereklidir (1).

İmmüsupresif ajanlardan en sık kullanılanı azatioprin'dir. Hem akut tedavide, hem de kortikosteroid kullanıma rağmen hastalık alevlenme gösteriyorsa kullanılır. Kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite gibi yan etkileri vardır. Mikofenolat mofetil, özellikle lupus nefritinde ve hematolojik tutulumda kullanılır (1).

Rituksimab, B lenfositler üzerinde bulunan CD20 moleküllerine karşı oluşmuş olan, şimerik monoklonal bir antikordur. Santral sinir sistemi, renal, vasküler veya hematolojik tutulumları içeren dirençli lupusta etkilidir. İki haftada bir 500 mg/m² intravenöz olarak uygulanır (32). Belimumab, çözünebilir bir sitokin olan B lenfosit stimülatörü inhibe eden, IgG1 monoklonal antikorudur. 2011'de FDA (Food and Drug Administration) onayı almıştır. SLE'de temel patolojiyi hedefler ve 0, 14 ve 28. günlerde 10 mg/kg olarak 28 günde bir intravenöz olarak uygulanır (33). Abatacept, T hücre aktivasyonunu ve B hücre antikor üretimini inhibe eden, selektif T hücre kostimülasyon modülatörüdür. IgG1'in Fc kısmına bağlı CTLA4'ün ekstrasellüler parçasından oluşur (34). Tosilizumab, rekombinant monoklonal IgG1 IL-6 reseptör blokeridir. İmmunoglobulin seviyelerinde ve anti ds-DNA

seviyelerinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Dört haftada bir 8 mg/kg intravenöz olarak uygulanır (35).

3. D VİTAMİNİ

D vitamini dört halkadan oluşan bir sterol türevi olup, kemik-mineral metabolizmasında önemli rol alan, hormon özellikli, yağda eriyen bir vitamindir. D vitamini mayada ve mantarlarda ergosterolden (provitamin D₂) UV ışık etkisiyle türemiş ergokalsiferol (Vitamin D₂) ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokuda 7-dehidrokolesterolden (provitamin D₃) UV ışık etkisiyle türemiş kolekalsiferolün (Vitamin D₃) ortak adıdır. Vitamin D₂ ve Vitamin D₃'ün her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olup ve eşit biyolojik güce sahiptirler. İnsan vücudunda sadece vitamin D₃ sentezlenir (36).

3.1. D Vitamini Sentezi

Vitamin D'nin deride sentezlenen kolekalsiferol ve besinlerle alınan ergokalsiferol olmak üzere iki kaynağı vardır. Diyetle alınan vitamin D₂ ve vitamin D₃ proksimal ince bağırsaktan emilir ve kan yoluyla karaciğere taşınır. D vitamini karaciğere geldikten sonra 25- α -hidroksilaz enzimi ile C-25 bölgesinden hidroksile edilir ve 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] oluşur. Daha sonra böbrekte, proksimal renal tübülde 1 α -hidroksilaz enzimi ile [parathormon (PTH) tarafından uyarılır] C1 bölgesinden hidroksile edilir ve hormonal olarak aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃] oluşur. Vitamin D metabolitleri lipofilik moleküllerdir ve plazma proteinlerine bağlanarak taşınırlar (37). Aktif D vitamini [1,25(OH)₂D₃] metabolik aktiviteleri için, D vitamini reseptörüne (VDR) ihtiyaç duyar.

3.2. D Vitamininin Biyolojik Aktiviteleri

D vitamini, ekstrasellüler kalsiyum düzeyini ayarlayan böbrek, kemik, paratiroid bezi ve ince bağırsak etkileşiminin temel bileşenidir. D vitamini ince bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimi için gereklidir. Vücutta kalsiyum dengesi çok önemli olduğundan, PTH ve aktif D vitamini, ortak etkisiyle kemiklerden kalsiyum mobilize edilerek serum kalsiyum düzeyi normal sınırlarda tutulmaktadır. Osteoklastların farklılaşmasında, kemik kollajen matriksinin mineralizasyonunda rol oynar (38). Beyin, prostat, meme, kolon ve immün hücrelerde VDR vardır. 1,25(OH)₂ D vitamini direk veya indirek olarak hücre poliferasyonunun ayarlanması,

farklılaşması, apoptosiz ve anjiyogenezisten sorumlu 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Normal hücre ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu engeller ve onların diferansiyasyonunu indükler (38).

3.3. D vitamini ve İmmün Sistem

D vitamininin immün sistem üzerine pek çok etkileri vardır. B hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını inhibe eder ve immunoglobulin salgılanmasını engeller (39). Aynı zamanda D vitamini, T hücre çoğalmasını baskılar ve Th1 fenotipinden Th2 fenotipine değişimi sağlar. Th1 intrasellüler patojenlerin önlenmesinde ve otoimmünitede rol alırken, Th2 parazitlere karşı savaşta ve alerjik reaksiyonların gelişmesinde önemli rol alır (40). T hücre olgunlaşmasını etkiler ve T regülatuar hücrelerin uyarılmasını kolaylaştırır. Bu etkiler inflamatuvar sitokinlerin (IL-17, IL-21) üretiminde azalma ve anti-inflamatuvar sitokinlerin (IL-10 gibi) üretiminde artışla sonuçlanır (41).

D vitamininin DH ve monositler üzerine de etkileri vardır. IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin monosit üretimini inhibe eder, DH farklılaşmasını ve olgunlaşmasını inhibe eder. D vitamini fagositozu uyarır ancak makrofaj ve DH'lerin antijen sunumu kapasitesini baskılar (41).

3.4. D vitamini ve SLE

SLE'li hastalarda D vitamini eksikliği açısından pek çok risk faktörü vardır. Fotosensitivite daha az güneşe maruziyeti sağlayıp, D vitamininin deriden sentezini azaltır. Kortikosteroidlerin kronik kullanımı D vitamini metabolizmasını değiştirir. Ek olarak, ciddi böbrek yetmezliği, lupus nefritinde görülebilir, D vitamini hidroksilasyon basamağını etkiler (42).

Birçok çalışmada sağlıklı kontrol gruplarına göre SLE'li hastalarda D vitamini eksikliğinin olduğu ve hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (43). Anti-dsDNA yüksek titreleri ve düşük kompleman düzeyleri SLE atakları ile ilişkilidir. D vitamini düzeylerinin anti-ds-DNA düzeyleri ile ters, kompleman seviyeleri ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (44). D vitamini eksikliği olan SLE hastaları, D vitamini eksikliği olmayan SLE hastalarına göre daha yüksek IFN- α aktivitesine sahiptir. Düşük D vitamini düzeyleri SLE hastalarında daha yüksek B hücre aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu bulgular, D vitamini

eksikliğinin otoantikör üretimi için uyarıcı olabileceğini ve genetik yatkınlığı olan bireylerde otoimmün hastalık gelişme riskini arttırdığını destekler (45).

3.5.D vitamini Düzeyleri

Serum 25(OH)D vitamini yarılanma ömrü yaklaşık olarak 20 gün olup vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. 25(OH)D vitamini düzeyi için yapılan değerlendirme; <10 ng/ml olması ciddi eksiklik, <20 ng/ml eksiklik, 20-30 ng/ml D vitamini yetmezliği, 32-100 ng/ml yeterlilik olarak kabul edilmektedir (46).

4. GEREÇ ve YÖNTEM

4.1. Hasta Seçimi

Çalışmamız için Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 12.09.2013 tarihinde onay aldıktan sonra, çalışmaya alınan tüm olguların yazılı onamları alındı. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji kliniğinde takip edilen Sistemik Lupus Eritematosus tanılı 40 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak SLE hastaları ile uyumlu, bilinen hiçbir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan 20 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. SLE hastaları Amerikan Romatoloji Birliği'nin kriterlerine göre seçildi. Hastaların SLE açısından klinik bulguları, organ tutulumları, diğer takip parametreleri ve bunlara göre hesaplanan SLE hastalık aktivasyon skorları (SLEDAI) değerlendirildi.

Cilt tutulumu açısından ciltte döküntü, alopesi ve mukozal ülserler anamnez ve fizik muayene ile değerlendirildi. Merkezi sinir sistemi tutulumuna bağlı olabilecek semptomlar sorgulandı. İkiden fazla eklemden ağrı ve hassasiyet, şişlik, effüzyon gibi inflamasyon bulgularının olması artritis olarak değerlendirildi.

SLE'ye bağlı böbrek tutulumunun değerlendirilmesi amacıyla hastaların tam idrar tetkiki ve 24 saatlik idrar tetkiki dikkate alındı. Taş, enfeksiyon ve diğer nedenler dışlandıktan sonra büyük büyütmede 5 ya da daha fazla eritrosit görülen hastalar hematurik kabul edildi. Günde 500 mg'dan fazla proteinürisi olan hastalar ve daha önceki incelemelerine göre protein atılımı >500 mg artan hastalar proteinürik kabul edildi. Enfeksiyon dışlandıktan sonra mikroskop altında büyük büyütmede 5 ya da daha fazla beyaz küre görülmesi piyüri olarak kabul edildi.

Hastaların serum kompleman (C3, C4) düzeyleri nefelometrik yöntemle, (normal değerleri C3: 85-200 mg/dL, C4: 20-50 mg/dL) anti-dsDNA düzeyleri ELISA tekniği ile ölçüldü.

Hematolojik bulgular açısından yapılan tam kan tetkikinde trombosit $< 100.000/\text{mm}^3$ trombositopeni olarak, ilaçlara bağlı nedenler dışlandıktan sonra $< 4000/\text{mm}^3$ beyaz küre lökopeni olarak değerlendirildi. Anemisi saptanan hastaların immün hemolitik anemi açısından direkt ve indirekt Coombs testlerine bakıldı.

Elde edilen tüm veriler doğrultusunda SLEDAI skoru hesaplandı.

25(OH) D vitamini HPLC (high-performance liquid chromatography) yöntemiyle serolojik olarak çalışıldı.

Olgulardan alınan 5 cc kan 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları IL-10, IL-17 ve IL-23 ölçülmek üzere ayrıştırıldı ve testler çalışılana kadar serumlar mikrobiyoloji laboratuvarında -80°C’ de bekletildi.

4.2. Serum IL-10, IL-17 ve IL-23 Düzeyi Ölçümü

Adnan Menderes Üniversitesi Mikrobiyoloji laboratuvarında saklanan serumlar, oda sıcaklığında (18-26°C) 30 dakika boyunca iyice çözüldükten sonra, ELISA yöntemiyle çalışıldı ve sitokin düzeyleri ölçüldü.

IL-10 ölçümü için çalışmamızda Diasource ELISA Human IL-10 (Belçika) kiti kullanıldı. Kit kantitatif sonuç veren sandwich ELISA yöntemi ile çalışıldı. İşlemden önce tüm serum örnekleri oda sıcaklığına taşındı. Ardından kuyucuklara 100 µl standart ve serum örnekleri eklendi ve kuyucuklar kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. Ardından kuyucuklara 100 µl serum örneği ve 50 µl anti-IL-10-HRP Conjugate eklendi. İki saat süreyle hafif karıştırılıp oda sıcaklığında inkübe edildi ve solüsyonlar yıkandı. Son olarak 50 µl reaksiyonu durdurma solüsyonu kuyucuklara eklendi ve spektrofotometrede 450 ve 490 nm’de okuma işlemi yapıldı. Burada okunan sonuçlar dilüsyon faktörü dikkate alınarak 2 ile çarpıldı. Bu şekilde hasta ve kontrol grubunun serum IL-10 düzeyleri hesaplandı.

IL-17 ölçümü için çalışmamızda Ebioscience ELISA Human IL-17 (Amerika Birleşik Devletleri) kiti kullanıldı. Kit kantitatif sonuç veren sandwich ELISA yöntemi ile çalışıldı. İşlemden önce tüm serum örnekleri oda sıcaklığına taşındı. Ardından kuyucuklara 100 µl standart ve serum örnekleri eklendi ve kuyucuklar kapatılarak oda sıcaklığında 2,5 saat inkübe edildi. Ardından 100 µl biyotinli antikorlar her bir kuyucuğa eklendi. Bir saat süreyle hafif karıştırılıp sallanarak oda sıcaklığında inkübe edildi. Bir saatlik inkübasyonun ardından solüsyonlar yıkandı ve 100 µl streptavidin solüsyonu eklenip oda sıcaklığında 45 dakika inkübe edildi. Solüsyonlar uygun şekilde yıkandıktan sonra 100 µl TMB Substrate solüsyonu isimli bileşim her bir kuyucuğa eklenip oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi. Son olarak 50 µl reaksiyonu durdurma solüsyonu kuyucuklara eklendi ve spektrofotometrede 450 nm’de okuma işlemi yapıldı. Burada okunan sonuçlar dilüsyon faktörü dikkate alınarak 2 ile çarpıldı. Bu şekilde hasta ve kontrol grubunun serum IL-23 düzeyleri hesaplandı.

IL-23 ölçümü için çalışmamızda Ebioscience ELISA Human IL-23 (Amerika Birleşik Devletleri) kiti kullanıldı. Kit kantitatif sonuç veren sandwich ELISA yöntemi ile çalışıldı. Benzer şekilde tüm serum örnekleri ve standartlar çıkarıldıktan ve uygun şekilde yıkandıktan sonra sırasıyla 100 µl Biotin- Conjugate, 100 µl Avidin-HRP ve 100 µl TMB Substrate

solüsyonları eklendi. Oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildikten sonra her bir plakanın renk değişimi değerlendirildi ve 100 µl reaksiyonu durdurma solüsyonu eklenerek absorbanlar spektrofotometrede 450 nm’de okuma işlemi yapıldı. Burada okunan sonuçlar dilüsyon faktörü dikkate alınarak 2 ile çarpıldı. Bu şekilde hasta ve kontrol grubunun serum IL-23 düzeyleri hesaplandı.

4.3. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22 ve Medcalc 9 (Acaciaaan 22, B-8400 Ostend, Belçika) programları kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi dikkate alınarak incelenmiş olup normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde nonparametrik yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi kullanılırken, Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı. Kategorik cevap değişkeninin ikili (diotom) ve çoklu (multinomial) kategorilerde açıklayıcı değişkenlerle sebep–sonuç ilişkisini belirlemek için lojistik regresyon testi kullanılmıştır. Grupların değişkenlere göre hesaplanan cutoff (kestirim) değerinin ayırdığı sınıflama ile gerçek sınıflama arasındaki ilişki, sensitivity (duyarlılık) ve specificity (özellik) değerleri ROC (Receiver Operating Curve) eğrisi analizi ile incelenip ifade edilmiştir. Kantitatif veriler tablolarda ortalama $\pm$ std. (standart sapma) ve medyan Range (Maximum-Minimum) değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler % 95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi İç Hastalıkları Romatoloji kliniğinde takipli ve bilgilendirilmiş hasta onam formu alınmış, 1982 ACR kriterlerine göre sistemik lupus eritematozus tanısı almış 40 hasta ve 20 sağlıklı kontrol olgusu dahil edildi. Çalışmamıza katılan tüm SLE hastaları hidroklorokin, steroid ve/veya siklofosamid gibi sitotoksik tedavileri almış veya bu tedavilere devam etmekteydi. Kontrol ve hasta grubunda antiepileptik kullananlar, antikoagülan kullananlar ve 6 ay içinde D vitamini replasmanı yapılanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Kırk hastanın 38'i (%95) kadın, ikisi (%5) erkekti. Hasta grubunun yaş ortalaması 35,5 yıl ortalama hastalık süresi ise 6,1 yıldır (Tablo VI).

Kontrol grubundaki 20 kişinin 14'ü (%70) kadın, altısı (%30) erkekti. Bireylerin yaş ortalaması ise 36,1 yıldır (Tablo VII).

Tablo VI: Grupların cinsiyet açısından değerlendirilmesi.

	Kadın	Erkek	Toplam	p: 0,013
Kontrol n (%)	38 (%95)	2 (%5)	40	
Hasta n (%)	14 (%70)	6 (%30)	20	

Tablo VII: Grupların yaş açısından değerlendirilmesi.

Gruplar	n	Ortalama yaş	Standart sapma	Minimum	Maksimum	p: 0,385
Kontrol	20	36,1	14,76	19	71	
Hasta	40	35,5	13,41	19	69	

Aktif cilt lezyonları (yeni gelişen döküntü, alopesi, mukozal ülser 25 hastada (%62,5) mevcutken, 15 hastanın (%37,5) aktif cilt lezyonu yoktu.

Hastaların 26'sında (%65) aktif böbrek patolojisi varken, 14 hastada (%35) aktif böbrek patolojisi yoktu.

Hastaların 4'ünde (%10) ikiden fazla eklemde ağrı ve inflamasyon bulguları (hassasiyet, şişlik veya effüzyon) ile karakterize aktif artrit vardı. Hastalardan hiçbirinin aktif merkezi sinir sistemi tutulumunu düşündüren bulgusu yoktu.

Anormal hematolojik bulgu 6 hastada (%15) gözlemlendi. Hastalığa bağlı trombositopeni 1 hastada (%2,5), hastalığa bağlı lökopeni 6 hastada (%15) gözlemlendi.

Hastaların 17'sinde (%42,5) C3 düzeyi normal referans aralıklarına göre düşük saptanırken, 25 hastanın (%62,5) C4 düzeyi düşük saptandı.

Bu veriler kullanılarak tüm hastaların SLEDAI skorları hesaplandı. Hastaların ortalama SLEDAI skoru 6,95 olarak saptandı. Hastaların 13'ünün (%32,5) SLEDAI skoru 0-3 arasında, 17'sinin (%42,5) 4-10 arasında, 10'unun (%25) ≥ 11 olarak saptandı.

Kontrol ve hasta grubunun IL-10 düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği görüldü ($p>0,333$) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Grupların IL-10 Düzeyleri

Gruplar	n	Ortanca IL-10 (pg/ml)	Ortalama IL-10 (pg/ml)	En düşük	En yüksek	p: 0,333
Kontrol	20	8,33	32,97	8,33	181,19	
Hasta	40	55,44	49,86	8,07	547,63	

Kontrol ve hasta grubunun IL-17 düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediği görüldü ($p: 0,99$) (Tablo IX).

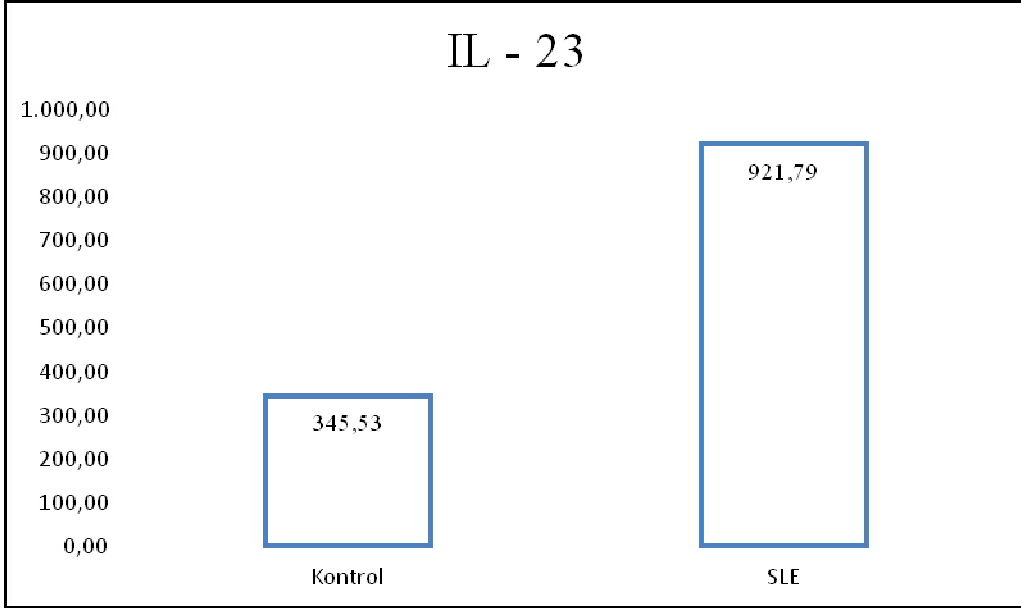
Tablo IX: Grupların IL-17 Düzeyleri

Gruplar	n	Ortanca IL-17 (pg/ml)	Ortalama IL-17 (pg/ml)	En düşük	En yüksek	p: 0,990
Kontrol	20	11	6,07	5	22	
Hasta	40	12,15	8,619	2,74	177,26	

Kontrol ve hasta grubunun IL-23 düzeyleri değerlendirildiğinde ise hasta grubunun IL-23 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). (Tablo X ve Şekil 1).

Tablo X: Grupların IL-23 Düzeyleri

Gruplar	n	Ortalama IL-23 (pg/ml)	Standart Sapma	p: <0,001
Kontrol	20	345,53	191,86	
Hasta	40	921,79	607,23	



Şekil 1: Grupların Ortalama IL-23 Düzeyleri

Hasta grubunun IL-23 düzeyleri hastalık süresi, laboratuvar verileri ve SLEDAI skorları açısından istatistiksel olarak değerlendirildi. Hastalık süreleri ve IL-23 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Aktif böbrek patolojisi olan hastaların ortalama IL-23 düzeyleri, olmayanlara göre daha düşük saptandı. Aktif böbrek patolojisi olan 26 hastanın ortalama IL-23 düzeyleri 966,82 pg/ml iken, aktif böbrek patolojisi olmayan 14 hastanın ortalama IL-23 düzeyleri 896,6 pg/ml idi. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,734).

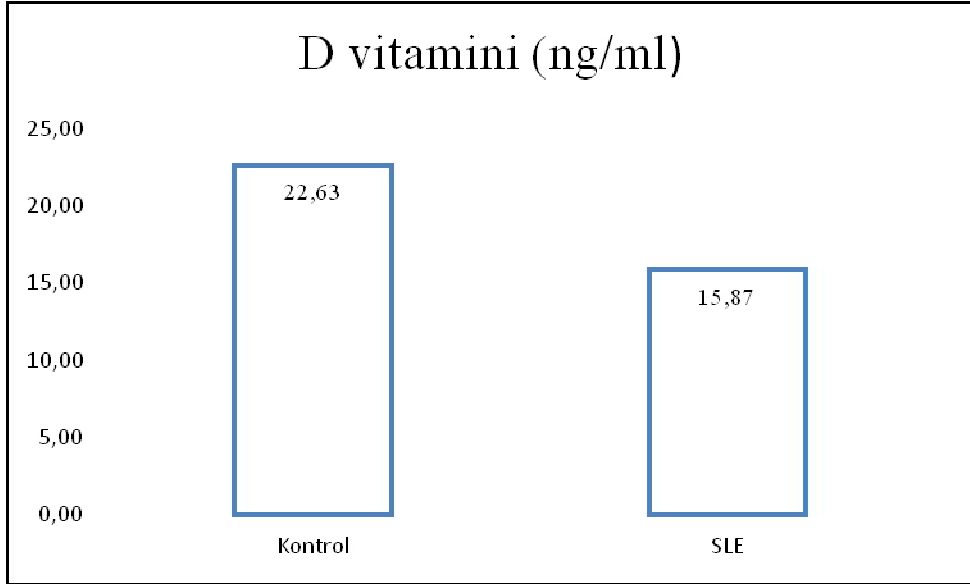
Hasta grubunun SLEDAI skoru ve IL-23 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,476).

Kontrol ve hasta grubunun D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında ise hasta grubunun D vitamini düzeyleri (ortalama 15,87 ng/ml) kontrol grubuna göre (ortalama 22,63 ng/ml) daha düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,003)

D vitamini düzeyleri 30 ng/ml ise yeterli, 20-30 ng/ml ise D vitamini yetmezliği, <20 ng/ml ise D vitamini eksikliği, <10 ng/ml ise ciddi D vitamini eksikliği olarak değerlendirildi. Kontrol grubunun dördünde (%20) D vitamini yeterli, dokuzunda (%45) D vitamini yetmezliği, altısında (%30) D vitamini eksikliği, birinde (%5) ise ciddi D vitamini eksikliği saptandı. Hasta grubunda ise bir hastada (%2,5) D vitamini yeterli, yedi hastada (%17,5) D vitamini yetmezliği, 25 hastada (%62,5) D vitamini eksikliği, yedi hastada (%17,5) ise ciddi D vitamini eksikliği saptandı (Tablo XI ve Şekil 2).

Tablo XI: Grupların D Vitamini Düzeyleri

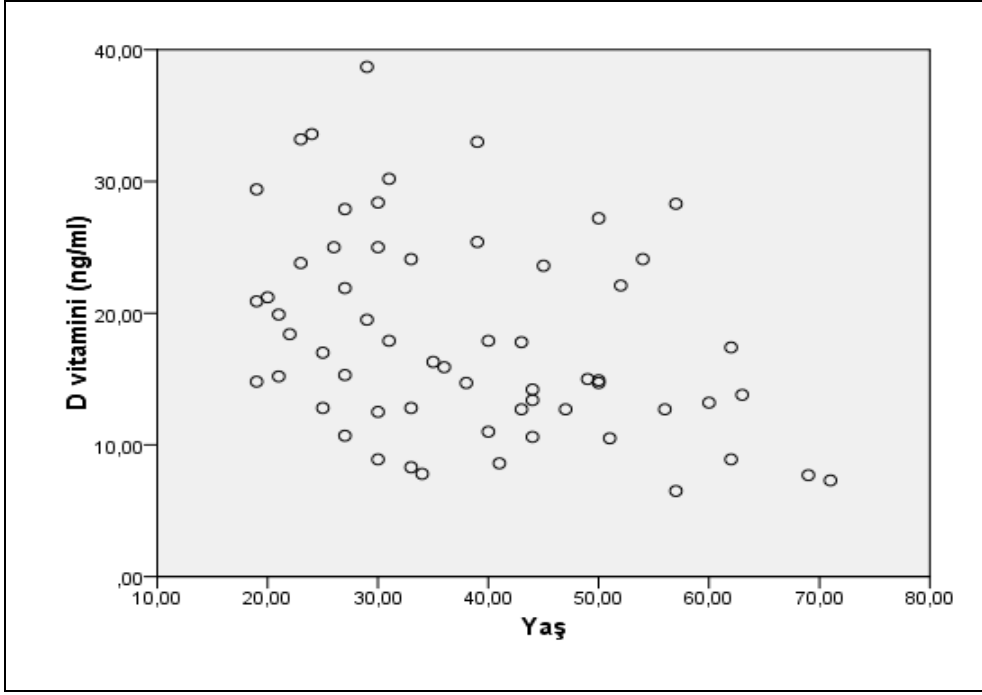
Gruplar	n	Ortalama D vitamini Düzeyi (ng/ml)	Standart Sapma	p: 0,003
Kontrol	20	22,63	8,1	
Hasta	40	15,87	6,47	

**Şekil 2:** Grupların Ortalama D Vitamini Düzeyleri

D vitamini düzeyleri, hasta ve kontrol grubunda yaş ile karşılaştırıldı. Yaş arttıkça D vitamini seviyelerinin azaldığı görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı saptandı (p: 0,001) (Tablo XII ve Şekil 3).

Tablo XII: Grupların Yaş ve D vitamini Düzeyleri ile Karşılaştırılması

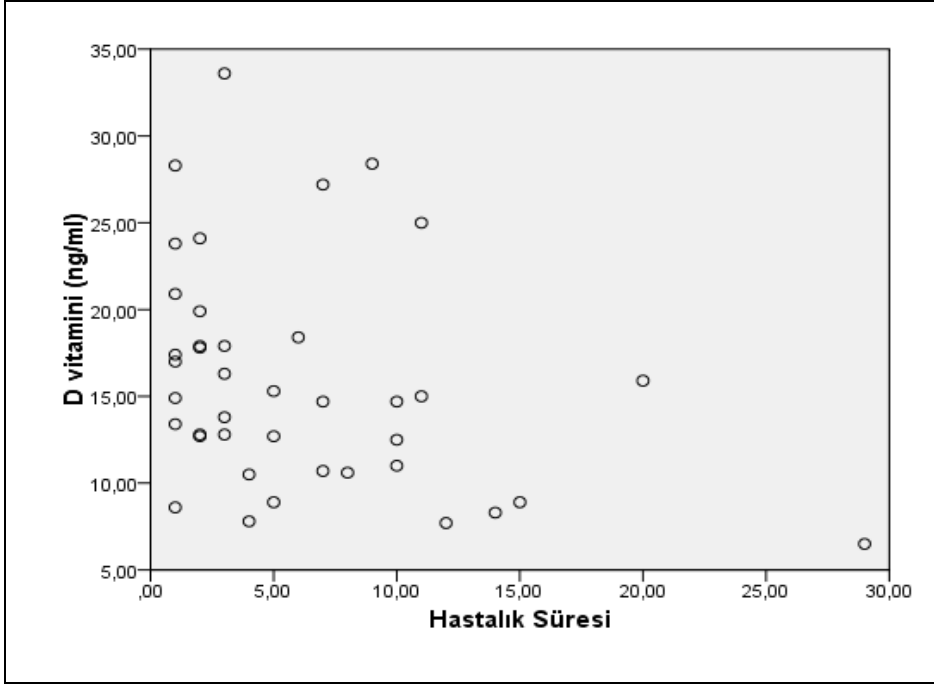
	Gruplar				P değeri
	Kontrol (n:20)		Hasta (n:40)		
	Ortalama	Stndrt Sapma	Ortalama	Stndrt Sapma	
Yaş	36,1	14,76	39,43	13,41	0,385
D vitamini (ng/ml)	22,63	8,1	15,87	6,47	0,03



Şekil 3: D vitamini Düzeyleri ve Yaş Korelasyonu

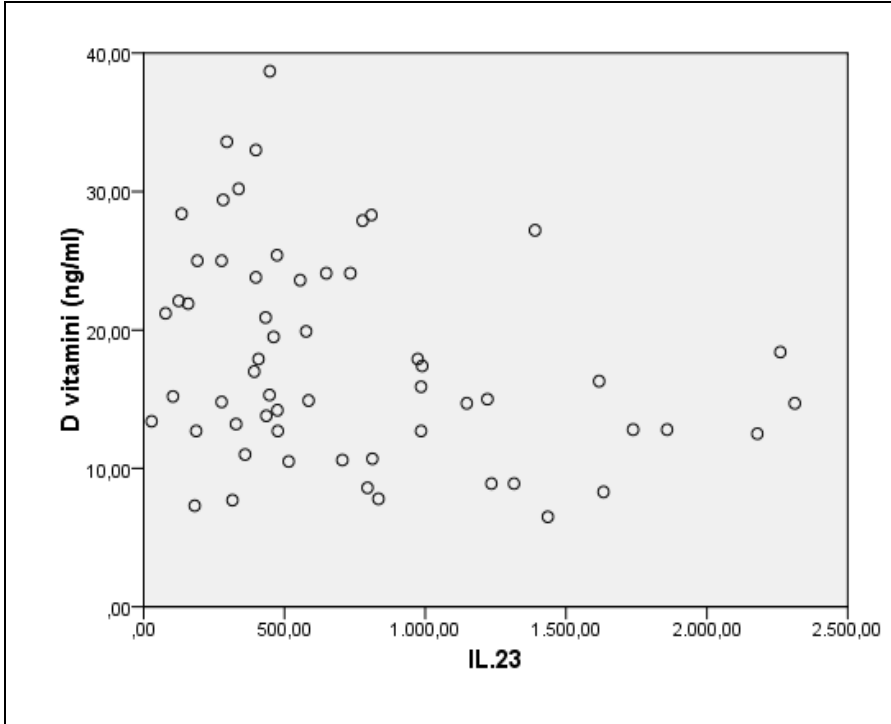
D vitamini düzeyleri ayrıca hasta grubunda SLEDAI skoru, hastalık süresi, böbrek tutulumu, steroid ve hidroklorokin kullanımı ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. SLEDAI skoru ve D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0,247). Böbrek tutulumu ve D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0,634). Hidroklorokin ve steroid kullanımı ile de D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0,927 ve p: 0,562).

Hastalık süresi ve D vitamini arasındaki ilişki araştırıldığında ise hastalık süresi uzadıkça D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlendi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,020) (Şekil 4).



Şekil 4: D vitamini Düzeyleri ve Hastalık Süresi Korelasyonu

D vitamini ile aynı zamanda IL-10, IL-17 ve IL-23 düzeyleri karşılaştırıldı. IL-10 ve IL-17 düzeyleri ile D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, IL-23 ile D vitamini düzeyleri ile arasında anlamlı ilişki saptandı (p: 0,019) (Şekil 5).



Şekil 5: D vitamini Düzeyleri ve IL-23 Korelasyonu

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet olarak birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermeyen hasta ve kontrol gruplarının serum IL-10, IL-17, IL-23 ve D vitamini düzeyleri ölçülmüştür. Hasta grubunun ve kontrol grubunun IL-10 ve IL-17 düzeyleri arasında fark saptanmadı ve bu yüzden hastaların klinik ve laboratuvar verileriyle serum IL-10 ve IL-17 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilemedi. Bu sonuçlar daha önce bu konu ile ilgili yapılan bazı çalışmalardan farklı bulunmuştur. Waszczykowska ve arkadaşlarının 1999'da yaptığı çalışmada 63 hasta, 16 sağlıklı kontrol grubunda IL-10 düzeyleri araştırılmış. Hasta grubunda kontrol grubuna göre IL-10 seviyeleri üç kat artmış ve SLEDAI skoru ile korele saptanmıştır ($p<0,001$) (47). Bizim çalışmamızda 39 hasta (%97,5) herhangi bir immünsüpresif tedavi almış iken, bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak 35 hasta (%55,5) tedavi almıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda hastaların %25'i aktif iken bu çalışmada %50,8'i aktif olarak gözlenmiştir. İki çalışma arasındaki farklılıklar bu nedenle olabilir.

IL-10 ile ilgili yapılan bir diğer çalışma Chen ve arkadaşlarının 2012'de yaptığı çalışmadır. Otuz bir SLE hastası ve 36 kontrol grubu ile yapılan çalışmada hasta grubunun kontrol grubuna göre IL-10 düzeyleri daha yüksek bulunmuş, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu çalışmada hastaların %16,1'i hiç tedavi almamış hastalardan oluşmaktadır (48).

Wong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, 80 SLE hastasında ve 40 kontrol grubunda IL-12, IL-17, IL-23 ve CXCL10 araştırılmıştır. IL-17 ve IL-23 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Böbrek tutulumu olmayan SLE grubunda IL-17 düzeyi hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterirken, IL-23 düzeylerinde hastalık aktivitesi açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (49). Bizim çalışmamızdan farklı olarak; bu çalışmada hasta grubunun %90'ı immünsüpresif tedavi almıştır ve hastaların ortalama SLEDAI skoru 8 iken bizim çalışmamızda 6,95'tir. Bu çalışmada hastaların %50'sinde böbrek tutulumu varken bizim çalışmamızda böbrek tutulumu %35'tir. Bizim çalışmamızda ortalama hastalık süresi 6,1 yıl iken bu çalışmada 12,4 yıldır. Hastaların ortalama SLEDAI skorları, böbrek tutulumu, hastalık süresi ve verilen immünsüpresif tedaviler gibi birçok faktör sonuçların farklı çıkmasının nedeni olabilir ve sonuçları etkilediği düşünülebilir.

Çalışmamızda gruplar arasında IL-17 açısından anlamlı fark gözlenmemişken IL-23 düzeyleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir. Ancak hastalık aktivitesi, süresi ve böbrek tutulumu açısından IL-23 düzeylerinde anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu sonuç Wong ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu görünmektedir.

IL-23 ve SLE'li hastalar ile ilgili yapılan bir diğer çalışma Du ve arkadaşlarının 2013'de yaptığı çalışmadır. Bu çalışmada 108 SLE'li ve 60 kontrol grubunda IL-23 bakılmış ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Hastaların %72,2'sinde nefrit saptanmış, %65,7'si bu nedenle tedavi almış. Hastaların %29,6'sı SLEDAI skoruna göre aktif bulunmuş (50). Bizim çalışmamıza benzer olarak bu çalışmada da yaş, cinsiyet ve hastalık aktivitesi ile IL-23 seviyeleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak böbrek tutulumu olan hastalarda böbrek tutulumu olmayan hastalara göre IL-23 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

D vitamini ve SLE açısından yapılan çalışmalara bakacak olursak Fragoso ve arkadaşlarının 2012 yılında 78 SLE ve 64 sağlıklı kontrollerde D vitamini seviyelerine bakılmış ve SLE'li grupta hastalık süresi, SLEDAI skoru, steroid ve kinin kullanımı ile karşılaştırılmış. SLE'li grubun %57,7'sinde, kontrol grubunun %39'unda D vitamini eksikliği veya yetmezliği saptanmış. D vitamini ortalama düzeyleri SLE'li grupta ortalama 29,3 ng/ml, kontrol grubunda 33,12 ng/ml saptanmış (51). Bizim çalışmamızda farklı olarak; kontrol grubunda %80, hasta grubunda %97,5 oranında D vitamini yetmezliği veya eksikliği saptandı. Kontrol grubunda ortalama D vitamini düzeyi 22,63 ng/ml iken, SLE'li grupta 15,87 idi. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak D vitamini ve SLEDAI skoru, kinin kullanımı ve steroid kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmamış. Ancak, bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda hastalık süresi uzadıkça D vitamini seviyelerinde azalma olduğu gözlemlenmiştir.

Bogaczewicz ve arkadaşlarının 2012 yılında, 49 SLE'li ve 49 kontrol grubunda yaptığı çalışmada (52) D vitamini, IL-17 ve IL-23 seviyeleri ölçülmüş. Hasta grubunun hastalık süresi ortalama 6,8 yıl olarak hesaplanmış. Bizim çalışmamızda olduğu gibi kontrol ve hasta grubunda antiepileptik kullananlar, antikoagülan kullananlar ve 6 ay içinde D vitamini replasmanı yapılanlar çalışmaya dahil edilmemiş. SLE'li grubun %90,9'unda kontrol grubunun %55,5'inde D vitamini veya yetmezliği saptanmış. Yine bizim çalışmamıza benzer olarak D vitamini SLE'li hastalarda kontrol grubuna göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı

saptanmış ($p=0,0005$). D vitamini ve IL-17 arasında anlamlı ilişki bulunmazken, D vitamini eksikliği veya yetmezliği olan hastalarda IL-23 anlamlı olarak düşük saptanmış ($p=0,037$).

Pek çok çalışma SLE hastalarında in vivo ve in vitro sitokin profilini araştırmıştır. Serumda sitokin seviyeleri ölçüldüğünde, sitokinlerin kaynağını belirlemek mümkün değildir. Serum sitokin konsantrasyonları üretim, doku veya hücre depolanması, degradasyon ve eliminasyon gibi birçok faktörden etkilenmektedir (53). Verilerimizi açıklamak amacıyla daha derin çalışmalara ihtiyaç duyulabilir. Hastalık sıklığından dolayı bu çalışmanın daha yüksek sayılı gruplarda yapılması zordur. Katılımcıların zamanla azalacak olmasından dolayı örneklerin farklı zamanlarda alınması zordur. Bu nedenle çalışmamız küçük örneklem ile sınırlıdır ve sitokin düzeyleri farklı zaman aralıklarında ölçülememiştir.

Bizim çalışmamızda IL-23 düzeyleri SLE grubunda kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bu da yapılan güncel çalışmalar ile uyumludur ve SLE patogenezinde IL-23'ün önemli rol oynadığını gösterir. Günümüzde yapılan çalışmalar ile hem insan hem rat modellerinde, SLE gelişimi ve ilerlemesinde IL-23'ün rol oynadığı kanıtlanmıştır. Tedavi alan ve tedavi almamış SLE hastaları arasında IL-23 düzeyi farkı, yüksek IL-23 düzeyine sahip SLE hastalarında anti-IL-23 tedavisi ihtimalini düşündürmektedir. IL-23 immün yolağının spesifik olarak bloke edilmesi SLE dahil otoimmün hastalıkların tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi olabilir.

IL-23'ün SLE üzerindeki terapötik etkisinin anlaşılabilmesi için özellikle insanlar üzerinde daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. SLE otoimmün inflamasyona yol açan ve immün sistemde pek çok olaylara sebep olabilen kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle immün, genetik ve çevresel mekanizmalar tam olarak anlaşıldığında hastalığa aracılık eden spesifik inflamatuvar yolak hedef alınabilecektir.

D vitamini kemik metabolizmasında yer aldığı ve pek çok doku ve organ için besin kaynağı olduğu kadar immünregülatuar görevleri de vardır. D vitamini seviyelerine bakıldığında çalışmamızda D vitamini düzeyleri SLE'li hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış, hastalık süresi ve IL-23 ile arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda SLE grubunda %85 kortikosteroid kullanımı olmasına rağmen D vitamini ve kortikosteroid kullanımı arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak kortikosteroid kullanımının düzenliliği ve kümülatif dozlarının ölçülememiş olması göz önünde bulundurulmalıdır. Hidroksiklorokin 25(OH)D'nin 1α hidroksilasyonunu inhibe ederek D vitamini eksikliğine yol açabilir. Bizim çalışmamızda D vitamini ve hidroksiklorokin kullanımı arasında anlamlı

ilişki saptanmamıştır. Hastalık süresi ve D vitamini arasında ilişki olması, hastalığın ilk yıllarında D vitamini eksikliği görülebileceğini destekler. Böylece, önceden sağlıklı olan kişilerde de D vitamini eksikliği veya yetmezliğinin prevalansının yüksek olması nedeniyle D vitamini ölçümünün tanı konduğu anda yapılması önerilebilir. Sağlıklı kontrol grubunda D vitamini yetmezliği ise güneş ışığından yararlanmayı engelleyen günlük yaşam aktiviteleri ile açıklanabilir.

D vitamini eksikliğinin, farklı SLE'li hasta populasyonlarında sık olduğu görülmektedir. Ancak, hastalık gelişiminde ve hastalık aktivitesinde D vitamininin rolünü anlayabilmek için daha fazla sayılı hasta gruplarında çalışmalar yapılması gereklidir. Ayrıca D vitamini düzeylerinin yüksek olmasının hastalık kontrolünde yararlı olup olmayacağı değerlendirilebilir.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızda sistemik otoimmün bir hastalık olan SLE’da IL-10, IL-17, IL-23 ve D vitamini düzeyleri araştırılmıştır. Hasta grubunda IL-10 ve IL-17 düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır.

Hasta grubunun ortalama IL-23 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Hasta grubunun IL-23 düzeyleri ile klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında hastalık süresi, SLEDAI skoru ve böbrek tutulumu ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubunda D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

D vitamini ile IL-10 ve IL-17 arasında anlamlı ilişki saptanmazken IL-23 ile D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

D vitamini düzeyleri ile steroid kullanımı, kinin kullanımı, böbrek tutulumu, SLEDAI skoru arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

D vitamini düzeyi ve SLE hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir.

Çeşitli SLE hayvan modelleri ve bazı insan çalışmaları IL-10 ve IL-17’nin hastalığın patogenezinde rol oynadığını desteklemiştir. Ancak çalışma grubumuzda aldığımız sonuçlar bu verileri destekler nitelikte değildir. Ancak hasta grubunda IL-23’ün kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunması IL-23’ün patogenezde rol oynadığını desteklemektedir. D vitamini düzeyleri ise pek çok çalışmaya benzer olarak hasta grubunda daha düşük bulunmuştur.

Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda sitokin ve D vitamini düzeyi çalışmaları yapılırken yeni tanı konmuş veya tedavi almamış hasta gruplarında sitokin düzeylerinin ölçülmesi, daha sonra farklı zamanlarda klinik ve laboratuvar bulgularla karşılaştırılarak aralıklı takibinin yapılması gereklidir. Anlamlı sayıda hasta grubuna ulaşabilmek için ise çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. ÖZET

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSTA HASTALIK AKTİVASYONU VE D VİTAMİNİ METABOLİZMASININ IL-10, IL-17 ve IL-23 DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Sistemik Lupus Eritematozus kronik, otoimmün, inflamatuvar ve patogenezi hala bilinmeyen bir hastalıktır. Pek çok çalışmada IL-10, IL-17 ve IL-23'ün patogeneizde rol oynadığı gösterilmiştir. D vitamini ise vücutta kemik metabolizması etkilerinin yanı sıra immün sistemde de görev almaktadır. Bu nedenle otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Biz bu çalışmada IL-10, IL-17, IL-23 ve D vitamini serum düzeyleri ile sistemik lupus eritematozus klinik bulguları arasında ilişkiyi saptamayı amaçladık.

Yöntem: SLE tanısı almış 40 hasta ve 20 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Tüm hastaların ve kontrol grubunun serum IL-10, IL-17 ve IL-23 düzeyleri ELISA yöntemiyle, 25(OH)D vitamini düzeyleri HPLC (high-performance liquid chromatography) yöntemiyle serolojik olarak çalışıldı. Tüm verilerin karşılaştırılması SPSS 22 ortamında Mann-Whitney-U, Kolmogorov-Smirnov testleri ile yapıldı ve $p<0,05$ değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular: SLE hasta grubunda IL-10 ve IL-17 düzeyleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p:0,333$ ve $p:0,990$). IL-23 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). IL-23 düzeyleri ile hastalık aktivitesi, böbrek tutulumu, hastalık süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). D vitamini düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,003$). IL-23 ve D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p:0,019$). D vitamini düzeyi ile hastalık aktivitesi, böbrek tutulumu, kinin ve steroid kullanımı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Fakat D vitamini düzeyi ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon vardı ($p:0,020$).

Sonuç: Literatürde IL-10 ve IL-17'nin SLE'nin patogenezinde yeri olduğunu destekleyen çalışmalar olsa da bizim çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. IL-23 düzeyleri SLE hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır. SLE hastalarında D vitamini düzeyleri kontrol grubuna kıyasla

anlamli düşük saptanmıştır. D vitamini düzeyi ile IL-23 ve hastalık süresi arasında anlamli korelasyon saptanmıştır. SLE hastalarında IL-23 düzeylerinin yüksekliği SLE ve diğer otoimmün hastalıkların tedavisinde hedef olabilir. IL-23 düzeyinin SLE hastalarında değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Sistemik Lupus Eritematozus, IL-10, IL-17, IL-23, D vitamini

9. SUMMARY

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN IL-10, IL-17, IL-23 LEVELS AND DISEASE ACTIVITY OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND VITAMIN D METABOLISM

Purpose: Systemic Lupus Erythematosus is a chronic, autoimmune, inflammatory disease and its pathogenesis is still unknown. Many studies have shown that IL-10, IL-17 and IL-23 play a role in the pathogenesis of SLE. Vitamin D is involved in the immune system as well as the effects on bone metabolism. So it is thought to be taking a part in the pathogenesis of autoimmune diseases. In this study, we aimed to determine the relationship between serum levels of IL-10, IL-17, IL-23, vitamin D and clinical manifestations of SLE.

Method: Our prospective study was approved by the Ethics Committee of Adnan Menderes University. Forty patients with SLE and 20 healthy controls were included in this study. Medical histories, physical examination and laboratory findings were noted. Serum IL-10, IL-17 and IL-23 levels were serologically investigated by ELISA method, 25(OH)D vitamin levels were by HPLC (high-performance liquid chromatography) method in all SLE patients and control group. Statistical analysis of the differences between groups was assessed by Mann-Whitney-U and Kolmogorov-Smirnov tests in SPSS 22. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: There was no significant difference for IL-10 and IL-17 levels between SLE patients and control group ($p:0,333$ $p:0,990$ respectively). IL-23 levels were significantly higher in the patient group compared to the control group and it was statistically significant ($p<0,001$). There was no significant relationship between IL-23 levels and disease activity, renal involvement or duration of disease ($p>0,05$). Vitamin D levels were lower in the patient group compared to the control group and it was statistically significant ($p:0,003$). There was a significant correlation between IL-23 and vitamin D levels ($p:0,019$). There was no significant relationship between vitamin D levels and disease activity, renal involvement, usage of quinine or steroids ($p>0,05$). However, there was a significant correlation between vitamin D levels and duration of disease ($p:0,020$).

Conclusion: Although there are studies supporting the role of IL-10 and IL-17 in the pathogenesis of SLE in the literature, there was no significant difference between patients and

healthy controls in our study. IL-23 levels were significantly higher in SLE patients than in the control group. Vitamin D levels were significantly lower in SLE patients than in the control group. Vitamin D levels were correlated with duration of disease and IL-23. High IL-23 levels in SLE patients can be a target in SLE and other otoimmune diseases. There is a need for more comprehensive studies which evaluate IL-23 levels in SLE patients.

Key Words: Systemic Lupus Erythematosus, IL-10, IL-17, IL-23, Vitamin D.

10. KAYNAKLAR

1. Smolen J. Konnektif Doku Bozuklukları. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology 5th ed. Elsevier, 2011; 1223-1334.
2. Crow MK. Etiology and Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. In: Edworthy SM, Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. 9th Ed USA: Elsevier Saunders, 2013; 1269-1283.
3. Cervera R, Khamashta M, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejía JC, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramón E, Fernández-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 2003; 82: 299-308.
4. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sánchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG Jr, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G Jr, Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-2686.
5. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003; 56: 481-490.
6. Doğanavşargil E, Gümüşiş G. Sistemik lupus eritematozus. 1. Baskı İzmir: META Basım, 2002: 22
7. Zhang J, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum BLyS in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001; 166: 6-10.
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-1277.

9. Elaine V, Lourenço, Antonio La Cava. Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Mol Med* 2009; 9: 242–254.
10. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4⁺ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol. Today* 1995; 16: 34–38.
11. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989; 170(6): 2081–2095.
12. Walter MR, Windsor WT, Nagabhushan TL, Lundell DJ, Lunn CA, Zavodny PJ, Narula SK. Crystal structure of a complex between interferon-gamma and its soluble high affinity receptor. *Nature* 1995; 376(6537): 230–235.
13. Moore KW, Waal MR, Coffman RL, O’Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 683–765.
14. Cai G, Kastelein RA, Hunter CA. IL-10 enhances NK cell proliferation, cytotoxicity and production of IFN-gamma when combined with IL-18. *Eur J Immunol* 1999; 29(9): 2658–2665.
15. Hui Peng, Wei Wang, Mo Zhou, Rui Li, Hai-Feng Pan, Dong-Qing Ye. Role of interleukin-10 and interleukin-10 receptor in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2013; 32(9): 1255-1266.
16. Lauwerys BR, Garot N, Renaud JC, Houssiau FA. Interleukin-10 blockade corrects impaired in vitro cellular immune responses of systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9): 1976–1981.
17. Yap DY, Lai KN. The role of cytokines in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus – from bench to bedside. *Nephrology* 2013; 18(4): 243-255.
18. Ronnblom L, Alm GV. Systemic lupus erythematosus and the type I interferon system. *Arthritis Res. Ther.* 2003; 5: 68–75.
19. Yang J, Chu Y, Yang X, Gao D, Zhu L, Yang X, Wan L, Li M. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1472 - 1483.
20. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003; 278: 1910-1914.

21. Huang X, Hua J, Shen N, Chen S. Dysregulated expression of interleukin-23 and interleukin-12 subunits in systemic lupus erythematosus patients. *Mod Rheumatol*. 2007; 17(3): 220-223.
22. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: A 2014 update. *Rev Med Interne* 2013; Epub ahead of print.
23. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-939.
24. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988; 14(1): 99-116.
25. Bevrat H, Hahn MA, McMahon AL, Wilkinson W, Dean Wallace D, Daikh J, Fitzgerald D, George A, Karpouzas J, T. Merrill D, J. Wallace J, Jinoos Yazdany, Rosalind Ramsey-Goldman, Karandeep Singh, Mazdak Khalighi, Soo-in Choi, Maneesh Gogia, Suzanne Kafaja, Mohammad Kamgar, Christine Lau, William J. Martin, Sefali Parikh, Justin Peng, Anjay Rastogi, Weiling Chen, Jennifer M. Grossman. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res*. 2012; 64(6): 797-808.
26. Kaufman LD, Seifert FC, Eilbott DJ, Zuna RE, Steigbigel RT, Kaplan AP. Candida pericarditis and tamponade in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1988; 148(3): 715-717.
27. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1: Renal, neuropsychiatric, cardiovascular, pulmonary, and hematologic disease. *Ann Intern Med*. 1995; 122(12): 940-950.
28. Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, Khamashta MA, Hughes GR. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol*. 1990; 17(10): 1292-1298.
29. Wijetunga M, Rockson S. Myocarditis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2002 1; 113(5): 419-423.
30. Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Cheng CH. Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus: a prospective M-mode, cross-sectional and Doppler echocardiographic study. *Int J Cardiol*. 1990; 27(3): 367-375.
31. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus

- Guidelines. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(9): 1785-1796. **32.** Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tokunaga M, Tsukada J, Tanaka Y. Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life-threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. *Lupus.* 2003; 12(10): 798-800.
- 33.** Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011; 377(9767): 721-731.
- 34.** Belmont HM. Treatment of systemic lupus erythematosus - 2013 update. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013; 71(3): 208-213.
- 35.** Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med.* 2013; 11:88.
- 36.** Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289(1): 8-28.
- 37.** Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39(2): 243-253.
- 38.** Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3): 266-281.
- 39.** Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007; 179(3): 1634-1647.
- 40.** Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001; 167(9): 4974-4980.
- 41.** Cynthia Aranow. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med.* 2011; 59(6): 881–886.
- 42.** Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(6): 920–923.
- 43.** Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008; 17: 6–10.
- 44.** Kim HA, Sung JM, Jeon JY, Yoon JM, Suh CH. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2011; 31: 1189–1194.

45. Mok CC. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9(5): 453-463.
46. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Clinical Practice Guideline evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency. *J Clin Endocr Metab*. 2011; 96(7): 1911-1930.
47. Waszczykowska E, Robak E, Wozniacka A, Narbutt J, Torzecka JD, Sysa-Jedrzejowska A. Estimation of SLE activity based on the serum level of chosen cytokines and superoxide radical generation. *Mediators Inflamm*. 1999; 8(2): 93–100.
48. Chen J, Shen B, Jiang Y, Jun L, Zhu M, Chen B, Liu C. Analysis of immunoglobulin-like transcripts (ILTs) in lymphocytes with sHLA-G and IL10 from SLE patients. *Clin Exp Med*. 2013; 13(2): 135-142.
49. Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Wong PT, Lam CW. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. *Clin Immunol*. 2008; 127(3): 385-393.
50. Juan Du, Zongshu Li, Jingwei Shi, Liqi B. Associations between serum interleukin-23 levels and clinical characteristics in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res*. 2014; 42(5): 1123-1130.
51. Fragoso TS, Dantas AT, Marques CD, Rocha Junior LF, Melo JH, Costa AJ, Duarte AL. 25-Hydroxyvitamin D3 levels in patients with systemic lupus erythematosus and its association with clinical parameters and laboratory tests. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52(1): 60-65.
52. J Bogaczewicz, A Sysa-Jedrzejowska, C Arkuszewska, J Zabek, E Kontny, DP McCauliffe, A Wozniacka. Vitamin D status in systemic lupus erythematosus patients and its association with selected clinical and laboratory parameters. *Lupus*. 2012; 21(5): 477-484.
53. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005; 2005: 273–279.