



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI HASTALARDA
SİTOPENİ GRUPLANDIRILMASI VE İMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ
SIKLIĞININ BELİRLENMESİ

Dr. Tuğba ALTUNKAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI HASTALARDA
SİTOPENİ GRUPLANDIRILMASI VE İMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ
SIKLIğININ BELİRLENMESİ**

Dr. Tuğba ALTUNKAYA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Osman YOKUş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2021

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ihtisasım boyunca bana mesleğimi sevdiren, bilhassa nefroloji, aynı zamanda genel tababet hususunda kendisinden pek çok şey öğrendiğim, bana büyük bir özveri ile insiyatif almayı ve cesur olmayı öğreten, her daim desteğini hissettiğim ve öğrencisi olmaktan daima gurur duyacağım saygıdeğer hocam İç Hastalıkları Kliniği Şefi; Prof. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye,

Hematoloji rotasyonum sırasında ve sonrasında bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim; tezimin planlanması, yürütülmesi aşamasında pek çok desteği bulunan tez danışmanı hocam Doç. Dr. Osman YOKUŞ'a,

İhtisasım boyunca bilgi ve katkıları ile yanımda bulunan; Prof. Dr. Ahmet Engin ATAY, Prof. Dr. Elif YORULMAZ, Uz. Dr. Aytekin GÜVEN ve Uz. Dr. Mürselin GÜNEY hocalarıma,

Hayatım boyunca her daim yanımda olan, dönüm noktalarında manevi desteklerini esirgemeyen, haklarını asla ödeyemeyeceğim babam Erdal ALTUNKAYA, annem Songül ALTUNKAYA ve kardeşim Tarık ALTUNKAYA olmak üzere sevgili aileme

Sonsuz teşekkürleri borç bilirim.

Dr. Tuğba ALTUNKAYA

İstanbul, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER ve KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Etiyoloji.....	3
2.3. Patogenez	4
2.4. Semptom ve bulgular	5
2.4.1. Kütanöz lupus.....	7
2.4.2. Musküloskeletal tutulum.....	9
2.4.3. Renal hastalık	9
2.4.4. Santral sinir sistemi hastalığı.....	10
2.5. Hematolojik bulgular.....	11
2.5.1. Lökopeni.....	11
2.5.2. Lenfopeni	12
2.5.3. Trombositopeni	14
2.5.4. Otoimmün hemolitik anemi	16
2.5.5. Trombotik trombositopenik purpura	17
2.5.6. Miyelofibrozis	17
2.6. Tanı.....	18
2.6.1. Sınıflandırma/tanı kriterleri.....	18

2.7. Sistemik lupus eritematozisle ilişkili özel durumlar	20
2.7.1. Lupus nefriti	20
2.7.2. Pulmoner hipertansiyon ve kalp tutulumu	21
2.7.3. Gebelik	21
2.8. Tedavi.....	22
2.9. Prognoz.....	26
2.9.1. Komorbiditeler	26
2.9.2. Sağ kalım ve mortalite.....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	28
3.1. Etik kurul izni.....	28
3.2. Çalışmanın özellikleri ve hasta seçimi	28
3.3. Çalışmanın dahil edilme kriterleri.....	29
3.4. Çalışmanın dışlama kriterleri	29
3.5. Çalışmanın yöntemi.....	29
3.6. İstatistiksel analiz	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	44
7. KAYNAKLAR.....	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	:	American College of Rheumatology
ANA	:	Anti-nükleer antikor
CRP	:	C-reaktif protein
Epo	:	Eritropoietin
ERA-EDTA	:	European Renal AssociationEuropean Dialysis and Transplant Association
EULAR	:	European league against rheumatism
IFN	:	İnterferon
IgG	:	İmmünglobulin G
IL	:	İnterlökin
ITP	:	İdiopatik trombositopenik purpura
İHA	:	İmmün hemolitik anemi
İv	:	İntravenöz
LDH	:	Laktat dehidrojenaz
MCV	:	Mean corpuscular volume
MR	:	Manyetik rezonans
NSAİİ	:	Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç
PAH	:	Pulmoner arteryal hipertansiyon
rhG-CSF	:	Rekombinant insan granülosit koloni stimüle edici faktör
SCORE	:	Systematic Coronary Risk Evaluation
SLE	:	Sistemik lupus eritematozis
SLICC	:	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
TNF	:	Tümör nekrozis faktör

TTP : Trombotik trombositopenik purpura

WBC : Beyaz küre sayısı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sistemik lupus eritematozis hastalarında sitopeni sıklıkları ve dağılımı 32

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Sistemik lupus eritematoziste izlenen semptom ve bulguların sıklıkları.....	5
Tablo 2. Sistemik lupus eritematozisin etkilediği organ ve sistemler	6
Tablo 3. Sistemik lupus eritematozisin spesifik kütanöz bulgularının sınıflandırılması	8
Tablo 4. Sistemik lupus eritematozis tanısı için oluşturulan tanı kriterleri.....	19
Tablo 5. Sistemik lupus eritematozis hastalarında genel tedavi stratejileri	22
Tablo 6. Sistemik lupus eritematozis hastalarında mevcut ve potansiyel biyolojik tedaviler..	25
Tablo 7. Hastaların sosyodemografik özellikleri	30
Tablo 8. Hastaların laboratuvar sonuçları ve dağılımı	31
Tablo 9. SLE hastalarında izlenen sitopeni sıklıkları ve dağılımı.....	31
Tablo 10. Sistemik lupus eritematozis hastalarında cinsiyete göre sitopeni dağılımları	34
Tablo 11. Sistemik lupus eritematozis hastalarında İHA varlığına göre sitopeni dağılımları .	36
Tablo 12. Sistemik lupus eritematozis hastalarında anemi varlığına göre sitopeni dağılımları	38

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), birçok farklı organ sistemini etkileyen kronik otommün bir hastalıktır. SLE’de hematolojik bulgular, tanı anında ya da hastalık seyri esnasında yaygın olarak ortaya çıkar. Hematolojik bulgular, SLE’nin bir bulgusu olarak görülebildikleri gibi, eşlik eden hastalık ve kullanılan tedavilere de bağlı olabilirler. Anemi en yaygın bulgu olup hastaların yarısından fazlasında vardır. İnflamasyona bağlı kronik hastalık anemisi en sık görülendir. Diğer nedenler arasında otoimmün hemolitik anemi, demir eksikliği anemisi, hipersplenizm, renal yetmezlik ve aplastik anemi sayılabilir. Otoimmün hemolitik anemi; artmış retikülosit sayısı, indirekt bilirubin ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri, düşük serum haptoglobülin düzeyi, pozitif direkt antiglobülin (Coombs) testi ve periferik yaymada sferositlerin görülmesiyle otoimmün hemolitik anemide beklenen tipik bulgularla tanısı konur. Otoimmün hemoliz, SLE tanısından yıllar önce gelişebilir ve ilk başvuru bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Daha nadir olarak, trombotik mikroanjiyopatiden kaynaklanabilen mikroanjiyopatik hemolitik anemi de görülebilir. Lökopeni, hastaların yaklaşık %50’sinde vardır ve genellikle hastalık aktivitesi ile koreledir. Lökopeni, nötropeni ve lenfopeni ilişkili olabilir. Orta derecede trombositopeni (100-150 bin), hastaların %25-50’sinde görülürken, 50.000’in altındaki değerler sadece %10’a kadar ortaya çıkar SLE tanılı hastalarda, sitopeni etiyojisi ve sıklıklarının belirlenmesi, tedavi değişikliği açısından önem arz etmektedir. Bu çalışmada SLE tanılı hastalarda, sitopeni ve immün hemolitik anemi sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

METHOD: Değerlendirmeye alınacak veriler Sağlık Bakanlığı İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Romatoloji Kliniği hasta dosyalarından ve hastane bilgisayar kayıt sisteminden elde edildi. 18-99 yaş aralığında SLE tanılı, periferik kanda Beyaz kan hücresi (WBC) 4000 altı veya WBC normal olup nötrofil 1500 altı veya lenfosit 1500 altı ve/veya hemoglobin kadınlarda 12 g/dL, erkeklerde 13 g/dL’nin altı ve/veya trombosit 100.000 altı olgular çalışmaya devam edilecektir. Bu sitopenik olgularda immünsitopeni oranını belirlemek amacıyla direkt Coombs pozitifliği ve/veya antifosfolipid antikor/lupus antikoagulanı pozitifliği saptanacak, sitopeni ve otoimmün hemolitik anemi sıklığının değerlendirilmesi için 60 olgu değerlendirmeye alınacaktır.

BULGULAR: Sitopenik SLE’li hastaların ortalama yaşı $37,1 \pm 13,4$ yıl (18-73 yıl) idi. Hastaların %95’i (n=57) kadın, %5’i (n=3) erkekti. Anemi sıklığı %75 idi ve kronik hastalık

anemisi en sık karşılaşılan anemi tipi idi (%13,1). SLE hastalarında gözlenen diğer anemi türleri sırasıyla otoimmün hemolitik anemi (%11,5), demir eksikliği anemisi (%11,5) ve vitamin B12 eksikliği anemisi (%1,6) idi. Lenfopeni, lökopeni ve nötropeni oranları sırasıyla %34,4, %13,9 ve %5,7 idi. SLE hastalarının %5,7'sinde trombositopeni görüldü. Ayrıca hastaların %16,7'sinde antifosfolipid antikorları vardı ve %28,3'ünde direkt Coombs testi pozitif. Otoimmün hemolitik aneminin eşlik ettiği SLE hastalarında lenfopeni sıklığı daha yüksekti ($p<0,001$).

SONUÇ: SLE'li hastalarda hematolojik anormallikler çok yaygındır. En sık görülen hematolojik anormallik anemidir. Otoimmün hemolitik anemi ise daha az oranda görülmektedir. Bu bilgi, SLE hastalarının daha iyi yönetilmesine yardımcı olabilir



ABSTRACT

INTRODUCTION AND AIM: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that affects many different organ systems. Hematological findings in SLE occur commonly at the time of diagnosis or during the course of the disease. Hematological findings can be seen as a finding of SLE, or they can be related to the concomitant disease and the treatments used. Anemia is the most common finding and is present in more than half of patients. Anemia of chronic disease due to inflammation is the most common. Other causes include autoimmune hemolytic anemia, iron deficiency anemia, hypersplenism, renal failure and aplastic anemia. Autoimmune hemolytic anemia is diagnosed with the typical findings expected in autoimmune hemolytic anemia by increased reticulocyte count, indirect bilirubin and lactate dehydrogenase (LDH) levels, low serum haptoglobin level, positive direct antiglobulin (Coombs) test, and spherocytes in the peripheral smear. Autoimmune hemolysis may develop years before the diagnosis of SLE and may appear as the first presenting finding. More rarely, microangiopathic hemolytic anemia may also occur, which may result from thrombotic microangiopathy. Leukopenia is present in approximately 50% of patients and is usually correlated with disease activity. Leukopenia, neutropenia and lymphopenia may be related. Moderate thrombocytopenia (100-150 thousand) is seen in 25-50% of patients, while values below 50,000 occur only up to 10%. In patients with SLE, it is important to determine the etiology and frequency of cytopenia in terms of treatment change. In this study, it was aimed to determine the types and frequency of cytopenia and the rate of immun haemolytic anemia in patients with SLE.

METHOD: The data to be evaluated were obtained from the patient files of the Ministry of Health, Istanbul Başakşehir Çam and Sakura City Hospital Rheumatology Clinic, and the hospital computer recording system. Patients with a diagnosis of SLE between the ages of 18-99, White Blood Cell (WBC) below 4000 in peripheral blood or normal WBC, with neutrophil below 1500 or lymphocyte below 1500 and/or hemoglobin below 12 g/dL for women, 13 g/dL for men and/or platelet below 100,000 will continue to be studied. In order to determine the rate of immunocytopenia in these cytopenic cases, direct Coombs positivity and/or antiphospholipid antibody/lupus anticoagulant positivity will be detected, and 60 cases will be evaluated in order to evaluate the frequency of cytopenia and autoimmune hemolytic anemia.

RESULTS: The mean age of patients with cytopenic SLE was 37.1 ± 13.4 years (range 18-73 years). 95% (n=57) of the patients were female and 5% (n=3) were male. Anemia was seen in 75% and anemia of chronic disease was the most common encountered type of anemia (13.1%). Other types of anemia observed in SLE patients were auto-immune hemolytic anemia (11.5%), iron deficiency anemia (11.5%) and vitamin B12 deficiency anemia (1.6%), respectively. Lymphopenia, leukopenia, neutropenia and rates were 34.4, 13.9, and 5.7 respectively. Thrombocytopenia was seen in 5.7% in SLE patients. 16.7% had antiphospholipid syndrome and 28.3% had positive direct Coombs test. The frequency of lymphopenia was higher in SLE patients with autoimmune hemolytic anemia ($p < 0.001$).

CONCLUSION: Haematological abnormalities are very common in patients with SLE. The most common hematological abnormality is anemia. Autoimmune hemolytic anemia is observed less frequently. This information may help in better management planning of SLE patients

1. GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozis (SLE) her organ ve dokuyu etkileyebilen tüm dünyada izlenen kronik otoimmün bir hastalıktır. Genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler ve hormonal etkiler hastalığın gelişiminde ve aktivitesinde önemli rol oynar. Hastalığa bağlı semptomlar ve organ tutulum paternleri oldukça heterojen seyir göstermektedir. Sistemik lupus eritematozisin kompleks patogenezi doğal ve adaptif immün sistemin çok sayıda hücrenel komponentini, otoantikör ve immün kompleks oluşumunu, kompleman sistemini, tip I interferonlar (IFN) gibi çeşitli sitokinlerdeki regülasyon bozukluklarını, hücre ölümünden sonra nükleik asit klerensindeki bozulmaları içermektedir. İmmünmodölatör ve immünsupresif tedavilerin kullanımı SLE'nin doğal seyrini önemli ölçüde değiştirmiştir. İmmünite aracılı doku hasarı nedeniyle morbidite ve mortalite riski artabileceği gibi, hızlanmış koroner arter hastalığı ve enfeksiyon riski gibi hem hastalığa hem de tedaviye bağlı komplikasyonlar nedeniyle de artabilir (1).

Doğurganlık çağındaki kadınları daha sık etkileyen SLE için kadın/erkek oranı 9:1 bildirilmiştir. Çocuklarda ve yaşlılarda kadın cinsiyet oranı daha düşüktür. Çoğu etnik grupta izlenebilmesine rağmen beyaz olmayan ırkta daha sık izlenmektedir. Ancak Avrupa ve Birleşik Devletler'de Afrika'dan daha sık izlenmektedir (1). “American College of Rheumatology (ACR)” kriterleri temel alındığında SLE prevalansı 6,5-178/100.000 arasında değişmektedir. Hastalığın bulgularını ve prognozunu etkileyen en önemli faktörlerden birisi yaştır. Her yaşta izlenebilmesine rağmen, tanı anındaki yaş 24-32 arasında yoğunlaşmaktadır. Çocukluk çağında izlenen SLE daha sık renal, nörolojik ve hematolojik tutulumuna neden olmaktadır (2).

Hastalığın tanısı tipik klinik ve serolojik bulgular ile yapılmaktadır. Ateş, yorgunluk, cilt bulguları, artralji, artrit, sinovit, hematolojik anormallikler, böbrek ve santral sinir sistemi gibi çok sayıda semptom izlenmektedir. Klinik semptom ve bulguların oldukça heterojen olması nedeniyle SLE tanısında kullanılacak kriterler geliştirilmiştir. İlk oluşturulan kriterler 1982 yılında ACR kriterleri olup 1997 yılında revize edilmiş, 2012 yılında ise “Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)” kriterleri oluşturulmuştur (3). Bu kriterler içerisinde hastalığın neden olduğu hematolojik bulgulara yer verilmiştir.

Hastaların büyük kısmında hematolojik bulgular izlenmektedir. En sık izlenen bulgular içerisinde anemi, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni yer almaktadır. En sık

izlenen anemi tipi kronik hastalık anemisi olmasına rağmen immün hemolitik anemi ve demir eksikliği anemisi de görülmektedir. Ancak çalışmalar arasında değişen oranlar bildirilmiştir. Hematolojik bulgular hastalığın kendisine ait olabileceği gibi, tedavi kullanılan ajanlara bağlı gelişebilir veya komorbid durumlardan kaynaklanabilir. Sık görülmesine ek olarak, hematolojik anormallikler hastalığın prognozuyla ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte hematolojik anormalliklerin nasıl tedavi edilmeleri gerektiği hakkında kapsamlı veriler bulunmamaktadır (4).

Hematolojik tutulum yaygın olmasına rağmen, hafif asemptomatik vakalarda spesifik tedaviler gerekli değildir, ancak sitopeniler yakından takip edilmelidir. Kan hücrelerindeki azalma çoğu zaman hastalık alevlenmelerine işaret etmektedir. Şiddetli sitopenilerde sıklıkla kortikosteroid ile tedaviye başlanmaktadır, ancak tedaviye her zaman yanıt alınmamaktadır (5).

Bu çalışmanın amacı SLE tanılı hastalarda sitopeni sıklığının değerlendirilmesi, sitopeni tiplerinin sınıflandırılması ve immün hemolitik anemi oranının belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Sistemik lupus eritematozis alevlenme ve remisyonlarla karakterize olan, kronik, otoimmün ve multisistem bir romatolojik hastalıktır. Organlara spesifik otoimmün hastalıkların tersine SLE çok sayıda organ ve sistemi etkileyen semptom ve bulgulara sahiptir. Klinik semptom ve bulguların çeşitli olması ve hastalık sürecinin dalgalanmalar göstermesi nedeniyle tanı ve tedavisi zor olabilmektedir (6).

Hastalığın geniş klinik spektrumu içerisinde mukokütanöz, muskuloskeletal, hematolojik, kardiyopulmoner, renal ve santral sinir sistemi bulguları yer almaktadır. lupus nefriti ve nöropsikiyatrik lupus hastalığın en ağır organ tutulumu olduğu kabul edilmektedir, aynı zamanda hastaların yaşam sürelerini kısaltmaktadır. Bu nedenle immünsupresif tedavi erken başlanmalıdır. Mevcut tedavi rejimleri içerisinde antimalaryal ilaçlar, kortikosteroidler, konvensiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar, siklofosfamid ve biyolojik ajanlar yer almaktadır. Hastaların önemli bir kısmında konvensiyonel tedaviler hastalık aktivitesini bastırmakta başarısızdır, bu nedenle yeni tedavi arayışları devam etmektedir (6).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Sistemik lupus eritematozis prevalansı dünya genelinde etnik kökene göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle prevalansı 40-200/100.000 arasında değişmektedir. Afrika ve Asya kökenlilerde Avrupa kökenlilere göre daha sık izlenmektedir. Kadınlarda daha sık izlenmektedir, kadın/erkek oranı 9/1 bildirilmiştir. Avrupa kökenli olmayan SLE hastalarında hastalık daha erken yaşta ortaya çıkmakta, ciddi organ tutulumu daha sık izlenmektedir, bu nedenle Avrupa kökenli olmayanlarda hastalık daha şiddetli seyretmektedir (7-9).

2.2. ETİYOLOJİ

Sistemik lupus eritematozis tek bir nedenden ziyade genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Genom çalışmalarında SLE için yatkınlık oluşturan 60'dan fazla gen bölgesi tanımlanmıştır (7-9).

2.3. PATOGENEZ

Sistemik lupus eritematoziste apoptotik T hücre klerensi, sitokinler, B-hücre immünesi ve T hücre sinyallerinde bozukluklarla karakterize olan hem doğal hem de kazanılmış immünite değişiklikleri izlenmektedir (10).

Kompleman kaskadı komponentlerindeki eksikliklerin SLE gelişimine yatkınlık yarattığı bilinmektedir. Ancak çok sayıda hastalığa yatkınlık lokusu tanımlanmıştır (11). Genom çalışmalarında gösterilen en ilişkili lokuslar arasında ITGAM, FcγR, PRDM1-ATG5 ve TNFAIP3 yer almaktadır. Sistemik lupus eritematozis apoptotik defektlerle yakından ilişkilidir (12). Tetikleyici olay değişkenlik göstermektedir, ancak sonuç olarak oluşan apoptotik debrisin önemli patojenik etkisi vardır. Erken apoptotik hücreler fosfatidilserin gibi dolaşımdaki immün hücreleri yutan yüzey proteinlerini eksprese eder. Aynı zamanda makrofaj ve dendritik hücrelerin çağrılması için gerekli proteinleri sekrete ederler. Fagositlerin apoptotik materyalleri ortadan kaldırması başarısız olduğunda, T ve B hücrelerinin etkileşimi sonucunda antijen sunan hücreler tarafından yakalanan nükleer partiküller oluşur. Bu partiküller hastalık için tipik olan anti-nükleer antikörlerin gelişiminden sorumludur (10).

Apoptotik hücreler ve fagositler arasında köprü moleküller bulunmaktadır. Köprü moleküllerinden olan MFG-E8, çocukluk çağı ve yetişkin SLE hastalarında yüksek konsantrasyonlarda izlenmektedir. Aşırı düzeydeki MFG-E8, apoptotik hücrelerin yutulması üzerinde ters bir etkiye sahip olabilir (13).

Çalışmalarda SLE hastalarında yoğun poliklonal B-hücre aktivasyonu gösterilmiştir. Hastalık aktivitesinden bağımsız olarak daha immatür B hücrelerine doğru bir kayma vardır (14). SLE hastalarının periferik kanında bellek B hücrelerinde bazı bozukluklar sonucunda CD27+/IgD- bellek hücreleri artış göstermiştir, bu hücreler immünsupresyona daha az yatkındır. CD27+/IgD- bellek hücrelerinin artması aynı zamanda renal lupus ve hastalık aktivitesiyle ilişkilidir (15).

T hücreler B hücre yanıtlarını regüle eder ve hasara neden olan hedef dokulara infiltre olur. Sistemik lupus eritematozis hastalarında T hücreleri anejik özelliktedir. Adezyon, kostimülasyon, gen transkripsiyonu ve alternatif splicing süreçlerinde defektlerin olması hastalık patogenezinde T hücre fonksiyon bozukluğuna işaret etmektedir (16).

Sistemik lupus eritematozis hastalarında doku hasarı ve inflamatuvar süreçte B-lenfosit stimülatörü, interlökin-6, interlökin-17, interlökin-18, tip I interferonlar ve tümör nekrozis faktör alfa etkilidir. Bu nedenle bu molekülleri hedefleyen potansiyel terapötik tedavi hedeflerinin sayısı giderek artmaktadır (17).

2.4. SEMPTOM VE BULGULAR

Hastalığın semptom ve bulguları hastalar arasında farklılık göstermektedir. Semptomlar aniden ortaya çıkabileceği gibi zaman içerisinde sinsice izlenebilir. Tablo 1’de SLE’de izlenen semptom ve sıklıkları özetlenmiştir (18).

Tablo 1. Sistemik lupus eritematoziste izlenen semptom ve bulguların sıklıkları

Semptom	Sıklık (%)
Artralji	95
Nörolojik	90
Ateş	90
Aşırı ve uzun süreli yorgunluk	81
Artrit	80
Cilt döküntüleri	74
Anemi	71
Böbrek tutulumu	50
Plörezi ve/veya perikardit	45
Malar döküntü	42
Fotosensitivite	30
Saç dökülmesi	27
Pıhtılaşma bozuklukları	20

Raynaud fenomeni	17
Nöbet	15
Ağız ve burun ülserleri	12

Diğer hastalıkları taklit edebilme yeteneğine sahip olan SLE semptomları oldukça yaygın heterojenite göstermektedir. Çok sayıda organ ve sistemi etkileyebilmektedir (Tablo 2) (6). Yaygın izlenen bulgular arasında malar rash ve diskoid lezyonlar gibi cilt lezyonları, fotosensitivite, alopesi, mükokutanöz ülserler, poliartiküler artrit, nefrit ve plevral-perikardiyal efüzyonlarla karakterize olan serozit yer almaktadır (6).

Tablo 2. Sistemik lupus eritematozisin etkilediği organ ve sistemler

Sistem	Klinik bulgu
Konstitüsyonel	Ateş, inflamatuvar markerlarda yükselme, lenfadenopati, yorgunluk
Dermatolojik	Ağız ülserleri, malar rash, fotosensitivite, diskoid rash, subakut kütanöz lupus, alopesi, livedo retikularis, purpura, vaskülit, ürtiker
Kas-iskelet sistemi	Artrit, miyozit, artralji, miyalji
Renal	Glomerulonefrit, proteinüri, hematüri, üremi
Kardiyak	Libman-Sacks endokarditi, perikardit, miyokardit, ateroskleroz, hipertansiyon, dislipidemi
Respiratuvar	Plörezi, plevral efüzyon, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, pulmoner hemoraji, pulmoner fibrozis
Sindirim sistemi	Abdominal ağrılar, asitler, hepatit, hepatosplenomegali, peritonit
Nörolojik	Nöbet, psikoz, baş ağrısı, mononöritis multipleks, periferik ve kranyal nöropati, serebrovasküler olay, kore
Hematolojik	Anemi, trombositopeni, lökopeni
Vasküler	Raynaud fenomeni, vaskülit, tromboz

Kadınlarda erkeklerden çok sık izlenmesinde rağmen, SLE erkeklerde daha agresif seyredebilir. Erkeklerde mortalite kadınlardan daha fazladır. Antifosfolipid sendromu SLE ile ilişkili olarak ortaya çıkar, arteriyal-venöz trombozis ve reküren gebelik morbiditeleriyle karakterizedir (19).

SLE gelişim sürecinde serumda otoantikörlerin izlendiği ancak klinik semptomların görülmediği bir pre-klinik faz izlenebilir. Bu hastalarda hastalığın klinik özellikleri ortaya çıkana kadar tedavi gerekmemektedir. Çok sayıda otoantikörün ortaya çıkmasını bir veya daha fazla organda İnflamasyonun görülmesi takip edebilir. İnflamatuvar hastalığın reküren alevlenmeleri sonucunda organ hasarı artabilir ve sonuç olarak morbidite-mortalite artış gösterir. Hastalık süresi uzadıkça özellikle de aterosklerozun hızlanmasına bağlı olarak osteoporoz, enfeksiyon ve malignite gibi komorbiditeler ortaya çıkabilir (20).

2.4.1. Kütanöz lupus

Hastaların büyük kısmında cilt tutulumu izlenmektedir ve akut kütanöz lupus, subakut kütanöz lupus, kronik kütanöz lupus (diskoid lupus, lupus profundus, chilblain lupus, lupus tumidus) gibi lupusa spesifik manifestasyonları içermektedir. Bununla birlikte lupusa spesifik olmayan lezyonlar da izlenmektedir. Bu lezyonlar içerisinde alopesi, vaskülit, livedo retikularis, periungual telenjiektaziler ve Raynoud fenomeni yer almaktadır (21,22). Çoğu kütanöz lupus formu perivasküler ve periadneksiyal inflamasyonla karakterize dermatit formlarıyla ortak histolojik özellikler göstermektedir ve dermo-epidermal bileşkede immünglobulin ve kompleman birikimi izlenmektedir. Bu nedenle kütanöz lupus tanısında biyopsi önemlidir (22). Kütanöz manifestasyonlar ve sınıflandırılması tablo 3'te gösterilmiştir (23).

Fotosensitivite dağılımı kütanöz lupus eritematozisin karakteristik bir özelliğidir. Kütanöz lupus eritematozis rozasea veya polimorf ışık erüpsiyonu gibi yaygın izlenen fotosensitivite döküntülerinden ayrılmalıdır. Sistemik lupus eritematozis hastalarında, fotosensitif lezyonların biyopsilerinde %50'den fazla oranda spesifik olmayan inflamatuvar reaksiyonlar veya polimorf ışık erüpsiyonu gibi lupus haricinde bir neden izlenmektedir (24). Sistemik lupus eritematozis hastalarında gerçek bir fotosensitif döküntü uzun süre kalıcılık göstermektedir. Sıklıkla ultraviyole ışık maruziyeti sonrasında ortaya çıkar, 3 haftadan uzun süre kalıcıdır (25). Artralji veya yorgunluk gibi sistemik semptomlarla ilişkili olabilir (26).

Tablo 3. Sistemik lupus eritematozisin spesifik kütanöz bulgularının sınıflandırılması

Tip	Özellik
Akut kütanöz lupus	
	Lokalize: kelebek rash
	Jeneralize: makülopapüler egzantem
	Oral müköz membran: erozyon, ülserler
	Saç çizgisinde diffüz incelme ("lupus saçı")
Subakut kütanöz lupus	
	Anüler ve/veya papülosquamöz/psoriasiform polisiklik konfluens
	Skarsız iyileşme, vitiligo benzeri hipopigmentasyon
	Şiddetli fotosensitivite
	Anti Ro/SSA (+) %70-90, Anti La/SSB (+) %30-50
	ACR kriterlerinden 4 veya daha fazlası mevcut
	%10-15 hafif SLE formu gelişimi
	Çok nadiren nadir böbrek ve santral sinir sistemi tutulumu
Kronik kütanöz lupus	
Diskoid lupus	Lokalize (%80) veya yaygın (%20)
	Sıkıca birleşik foliküler hiperkeratozlu diskoid eritemli plaklar
	Skarlı iyileşme (skalpte, skarlı alopesi)
Chilblain lupus	Bazen erozyon/ülserasyon ile birlikte hassas, canlı kırmızı şişlik
	Lokalizasyon: Simetrik, ekstremitelerin soğuğa maruz kalan yerleri

Lupus eritematozis profundus	Subkütan, nodüler/plak tipi, yoğun infiltratlar Ülserasyon ve kalsifikasyon olabilir, derin lipoatrofi, skarlı iyileşme
İntermitan kütanöz lupus	
Lupus eritematozis tumidus	Epidermal tutulumun olmadığı ürtiker benzeri, ödemli plaklar Şiddetli fotosensitivite Değişken süreç, skarsız iyileşme

2.4.2. Musküloskeletal tutulum

Hastalarda artralji ve gerçek sinovit oldukça yaygın izlenmektedir (27). Genellikle metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve diz eklemlerini ilgilendiren simetrik poliartrit şeklinde izlenmektedir (28). Monoartritler alternatif nedenler açısından değerlendirilmelidir. Eklem erozyonları nadir izlenmektedir ve genellikle anti-siklik sitrilüne peptid antikorlarıyla ilişkilidir (29). Tendon ve eklem kapsüllerinin periartiküler tutulumunun ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi hassas görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasıyla birlikte daha yaygın olduğu anlaşılmıştır. Periartiküler tutulum Jaccoud artropatisi gibi deformitelere neden olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme aktif inflamatuvar hastalığın fibromiyalji gibi hassas noktalardan ayrılmasında ve hastalık yükünün gösterilmesinde yardımcıdır (30,31).

Sistemik lupus eritematozis hastalarında depresyon, fibromiyalji ve fibromiyalji benzeri durumlar yaygın görülmektedir. Bu komorbiditelerin bulunması hastalık aktivitesinin yanlış hesaplanmasına yol açabilir. Aynı zamanda SLE hastaları fibromiyalji şeklinde yanlış tanı alabilir (32,33).

2.4.3. Renal hastalık

Renal tutulum hastaların yaklaşık %50'sinde izlenmektedir. Afrikan-Amerikalılar gibi özel etnik gruplarda daha sık izlenmektedir (34). Lupus nefriti SLE'deki morbidite ve mortalitenin ana nedenini oluşturduğu için renal tutulumun erken teşhis ve tedavisi önemlidir. Tanının gecikmesi son dönem böbrek hastalığı için bir risk faktörüdür. Proteinüri varlığında renal hastalıktan şüphelenilmelidir (35,36). Ancak lupus nefriti renal hastalık klinik ve semptomları olmayan hastaların %25'inde izlenebilir (37). İdrarda protein seviyesinin 500 mg/24 saat üzerinde olması histopatolojik lupus nefriti ile ilişkilidir ve renal biyopsi

gerekliliği bulunmaktadır (38). İdrarda protein/kreatinin oranı lupus nefritinde proteinürinin güvenilir bir göstergesidir. Ölçümü kolaydır ve 24 saatlik proteinüri ile yüksek derecede korelasyon göstermektedir (39). Ek olarak, klinik ve serolojik aktivite (kompleman düşüklüğü, anti-dsDNA antikor yüksekliği) lupus nefriti tanısını desteklemektedir (40). Anti-C1q antikorları SLE’de renal tutulum ile yakından ilişkilidir. Anti-C1q antikorlarının olmaması neredeyse %100 negatif prediktif değere sahiptir (41-43).

Tanının doğrulanması, alternatif nedenlerin dışlanması, geri dönüşü olmayan hasara karşı aktif inflamasyonu değerlendirmek, prognozu anlamak ve tedaviyi yönlendirmek için renal biyopsi gereklidir. Lupus nefriti klinikopatolojik korelasyonlar temel alınarak sınıflandırılmaktadır. “Renal Pathology Society/International Society of Nephrology (or RPS/ISN)” sınıflandırması lupus nefritini 6 kategoriye ayırmaktadır: minimal mezengiyal lupus nefriti, mezengiyal proliferatif lupus nefriti, fokal lupus nefriti, diffüz lupus nefriti, membranöz nefropati ve ileri sklerozan lupus nefriti. Lupusla ilişkili başka renal hastalıklar da bulunmaktadır. Bunlar içerisinde lupus podositopatisi, tubulointerstisyel nefrit, vasküler hastalık (trombotik mikroanjyopati, vaskülit veya ateroskleroz ve collapsing glomeruler skleroz (44-46).

2.4.4. Santral sinir sistemi hastalığı

Sistemik lupus eritematozis ile ilişkili çok sayıda nöropsikiyatrik manifestasyon bulunmaktadır. Ancak bunlar arasından bazıları SLE için daha spesifiktir ve tanı için yardımcıdır. Bunlar içerisinde nöbetler, psikoz, mononöritis múltipleks, miyelit, periferik veya kranial nöropati ve akut konfüzyonal durum yer almaktadır. Daha da önemlisi, bunlar bilinen diğer nedenlerin dışlanmasını gerektirir (47,48).

Klinik değerlendirmeye ek olarak, manyetik rezonans görüntüleme ve serebral spinal sıvı analizleri önemli tanısal yöntemlerdir. Santral sinir sistemi MR görüntüleme kronik mikrovasküler değişimlerin, enfarktların, hemorajilerin, kortikal atrofinin, ödem, abse, transvers ve longitudinal miyelitlerin saptanmasında önemlidir (49,50). MR görüntülemede nöbet ve psikoz gibi aktif manifestasyonları olan hastalarda izlenen bulgular aktiviteye işaret edebilir, ancak MR görüntüleme genellikle aktif hastalığın önceki hastalık durumundan ayrılmasında kullanışlı değildir (51,52). Anormal serebrospinal sıvı (IgG veya oligoklonal bant) varlığında aktif nöropsikiyatrik lupusun tanınmasına yardımcı olabilir. Ayırıcı tanıda her zaman enfeksiyon, metabolik-toksik ve malign durumlar dikkate alınmalıdır (53).

Hastaların yaklaşık %80'inde kognitif bozukluk izlenmektedir. Kognitif bozuklukların ve/veya fonksiyonel bozuklukların tanısında psikometrik testler ve psikiyatrik değerlendirmeler yardımcı olabilir. Tanı anında hastaların çoğunda kognitif bozukluk (hafif veya orta şiddette) izlenmektedir, ancak hastaların takibi sırasında genellikle kötüleşmemektedir. Kognitif bozukluk depresyon varlığıyla yakından ilişkilidir (1).

2.5. HEMATOLOJİK BULGULAR

Hematolojik anormallikler SLE hastalarında yaygın izlenmektedir. Hematolojik anormallikler hastalık patogeneziyle ilgili gelişebileceği gibi SLE'den bağımsız olarak da izlenebilir. Bununla birlikte, hiçbir tanı kriterinde, bu hastalarda lökopeni ve lenfopeninin, immüno-supresif tedavi veya diğer nedenlerin neden olduğu azalmış beyaz hücre sayısından nasıl ayırt edilebileceğini belirtmemektedir. Bu nedenle hematolojik anormalliklerin SLE patogeneziyle, SLE tedavisine bağlı veya başka bir kan hücre diskrazisi olup olmadığı tanımlanmalıdır (54).

2.5.1. Lökopeni

Tanı için önerilen ACR ve SLICC kriterlerine göre lökopeni iki veya daha fazla başvuruda lökosit sayısının $4.000/mm^3$ altında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Hastalığın kendi patogenetik mekanizmalarına ek olarak, immüno-supresif tedaviler de beyaz küre sayısında azalmaya neden olmaktadır. Beyaz küre sayısında (WBC) azalma olan lökopeni lenfositlerin yanı sıra granülositlerin de azalmasını içermektedir, ancak genellikle granülosit eksikliği lenfosit eksikliğinden belirgindir (55). Hastalarda en sık izlenen WBC anormalliyi ise nötropenidir. Nötropeni genellikle nötrofil sayısının $1.000/mm^3$ altında olması şeklinde tanımlanmaktadır. Ancak SLE hastalarının %50-60'ında lökopeni izlenmesine rağmen sadece hastaların %17'sinde WBC sayısı $1.000/mm^3$ altındadır (56).

Lökopeni patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hem humoral hem de hücreyel immün mekanizmaların ilişkili olduğu düşünülmektedir. Lökopeni için SLE hastalarında olası 3 mekanizma önerilmiştir: granülositlerin periferik yıkımının artması, marjinal ve splenik havuzdaki değişimler veya marjinalizasyonun artması, kemik iliği üretiminin azalması (54).

Hastalarda enfeksiyona yatkınlık oluşturan faktörlerin başında nötropeni gelmektedir. Nötropeninin bilinen tek önemli sonucu rekürren enfeksiyonlardır. Enfeksiyonun kızarıklık, renk değişikliği, şişlik gibi klasik lokal semptom ve bulguları SLE hastalarında

immüsupresyon nedeniyle belirgin olmayabilir. Aynı zamanda immüsupresif ajan kullananlarda ateş gibi konstitüsyonel semptomlar görülmeyebilir. Bu nedenle nötropenik hastalarda dikkatli olunmalıdır (54).

Nötropeni sıklığını değerlendiren bir çalışmada 126 hastanın %5'inde nötropeni izlendiği bildirilmiştir. Çalışmada nötropeni gelişen hastalarda nötropeni için immüsupresif ilaç kullanımı bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (57). Bu çalışmanın haricinde düşük nötrofil sayısı olan bir hastada sabah kortikosteroid kullanımı öncesinde düşük olan nötrofil sayısının kortikosteroid kullanımı sonrasında yükseldiği, nötrofil sayısının bu nedenle diüurnal ritm gösterdiği bildirilmiştir. Bu diüurnal değişim ise kortikosteroidlerin granülosit kinetik etkilerine bağlanmıştır (58).

Nötropeninin yaygın izlenmesine rağmen tedavisi için önerilen bir rehber bulunmamaktadır. Özellikle şiddetli ve yaşamı tehdit edici nötropenini tedavi edilmesi gerekmektedir. Ancak nasıl tedavi edilmesi ile ilişkili kaliteli veriler bulunmamaktadır. Kondo ve ark'ı WBC sayısı 400'ün altında olan, agranülositoz ve septik şoktaki bir hastada, nötropeninin rekombinant insan granülosit koloni stimüle edici faktör (rhG-CSF) ve metilprednizolon ile tedavi edildiğini bildirmiştir. Tedavinin yedinci gününde kemik iliği biyopsisinde miyeloid seride ve nötrofil sayısında belirgin artış izlenmiştir. Nötropeni kortikosteroidler tarafından baskılanmaktadır, bu nedenle hastanın hangi tedaviden fayda gördüğü tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca metilprednizolon ve rhG-CSF arasında sinerjistik bir etkinin de olabileceği ileri sürülmüştür (59). Bir başka çalışmada ise metilprednizolonun etkisi olmadan sadece rhG-CSF'nin nötrofil sayısı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada üç hasta filgrastim ile tedavi edilmiştir. Her filgrastim sonrasında ise nötrofil sayısında belirgin artış yaşanmıştır. Çalışmada bu nedenle SLE'ye bağlı nötropeninin rhG-CSF ile tedavi edebileceği ifade edilmiştir (60).

2.5.2. Lenfopeni

İki veya daha fazla başvuruda lenfosit sayısının $1,5 \times 10^9/L$ 'un altında olması şeklinde tanımlanan lenfopeni sıklığı SLE hastalarında %20-93 arasında bildirilmiştir. Genellikle aktif ve şiddetli hastalığı olanlarda izlenmektedir. Hastalığın seyri sırasında, tedaviden bağımsız şekilde lenfosit sayısı dalgalanmalar gösterebilmektedir. Lenfopeni nötropeniden bağımsız görülebilmektedir, ancak lökopeniye katkı da sağlayabilir (54).

Lenfopeni hem T hem de B lenfositleri etkilemektedir. T hücre sayısı B hücrelerden daha fazla etkilenmektedir (61)22. CD4+ T hücreleri daha belirgin etkilenmektedir, ancak CD4/CD8 oranı genellikle değişmemektedir (62).

Lenfopeninin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Lenfosit sayı ve fonksiyonlarındaki azalmadan uzun süredir anti-lenfosit antikoru sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda bu aktiviteden sorumlu oto-antikor sayısı artmıştır, ancak güncel veriler apoptozisin de sorumlu olabileceğine işaret etmektedir (63,64). Anti-lenfosit antikoru, heterojen bir otoantikor grubudur. Bu antikoru titreleri hastalık aktivitesine göre değişir ve anti-lenfosit aktivitesinin varlığı lenfopeni ile ilişkilidir. Tarihsel olarak, bu antikoru, lenfositleri in vitro parçalama yetenekleriyle olarak tanımlanmıştır. Daha yakın zamanlarda, bu antikoru, lenfositlerin veya plazma membran bileşenlerinin yüzeyine bağlandıkları gösterilmiştir. Anti-Ro gibi otoantikoru lenfopeni ile ilişkilidir (65). Lenfosit apoptozisi, SLE'li hastalarda lenfopeniye katkıda bulunabilir. Lenfositlerin hızlandırılmış in vitro apoptozisi ve dolaşımdaki apoptotik cisimlerin artması ile lenfopeni ilişkilendirilmiştir (66). Periferik T hücrelerindeki fas antijeninin artması apoptozisi arttırmaktadır (67).

Lenfopeni varlığı klinik olarak sessiz olabileceği gibi enfeksiyon riski ve hastalık aktivitesiyle ilişkili de olabilir. Enfeksiyon riskinin artması hakkındaki veriler immünsupresif ajanların kullanımı nedeniyle çelişkilidir. Hollanda'da yapılan bir çalışmada lenfopeninin hastaların sağ kalımını etkilemediği bildirilirken (68), Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada T hücrelerindeki belirgin azalmanın ciddi ve sık enfeksiyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (61). Ancak bu çalışmaların sonuçlarının yorumlanması yüksek doz kortikosteroid ve siklofosfamid kullanımı nedeniyle zordur. Lenfopeninin bazı çalışmalarda hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ateş, poliartrit, santral ve periferik sinir sistemi tutulumu lenfopeni ile ilişkilendirilmiştir. Hastalık sürecinde lenfopeni gelişimi sıklıkla hastalık relapslarıyla ilişkili olabilir. Hastalığın remisyona girmesiyle birlikte lenfosit sayılarında artış izlenmektedir. Bu nedenle lenfopeninin prognostik önemi olabileceği düşünülmüştür (69).

Hemolitik anemi veya trombositopenide olduğu gibi SLE hastalarında lenfopeni için özel tedavi önerileri yoktur. Ancak hastalık aktivitesi bileşenlerinin tedavi edilmesi lenfosit sayısını düzeltebilir (69). Lenfosit sayısı azaldığında *P.jiroveci*'ye karşı profilaksi dikkate alınabilir (65). Hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan hastalarda belimumab kullanılabilir. Ancak randomize kontrollü bir çalışmada belimumab sonrası lenfopenide düzelme olmadığı ifade edilmiştir (70).

2.5.3. Trombositopeni

Trombositopeni tanımlanmış başka bir neden olmadığında trombosit sayısının $100.000/\text{mm}^3$ altında olması şeklinde tanımlanmıştır. Hastalarda farmakolojik tedavi sonucunda izlenen trombositopeninin dışlanması zordur (54).

Sistemik lupus eritematozis hastalarında trombositopeni gelişiminden 3 mekanizma sorumlu tutulmaktadır: kemik iliğinde trombosit üretiminde bozulma, dalakta trombosit sekastrasyonunda artış ve periferel dolaşımında trombosit yıkımının artması. Trombositopenisi olan SLE hastalarının çoğunda periferel yıkım artmıştır, ancak diğer iki mekanizmanın ne kadar etkisi olduğu tam olarak bilinmemektedir. İdiopatik trombositopenik purpura (ITP) ve SLE hastalarında anti-platelet antikörlerinin etkisi araştırılmıştır. Her iki hastalıkta da anti-platelet antikörleri arasında net immünolojik farklılıklar izlenmiştir. Ek olarak, SLE hastalarında plateletlere karşı otoimmünitede özellikle antifosfolipid antikörleri varlığında farklılıklar bulunmaktadır (71,73).

İzole ITP'de olduğu gibi trombositopenisi olan SLE hastalarında da serum platelet-binding IgG ve platelet ilişkili IgG seviyeleri artış göstermiştir, ancak bu antikörler trombositopenisi olmayan SLE hastalarında da yaygın izlenmektedir (74).

Konnektif doku hastalıklarında olduğu gibi SLE'de de makrofaj aktivasyon sendromu trombositopeninin bir diğer nedenidir. Platelet sayısının düşük olması, eritrosit sedimentasyon hızında azalma, yüksek ferritin ve trigliserid seviyeleriyle karakterize olan makrofaj aktivasyon sendromu yüksek doz kortikosteroidler ile tedavi edilmektedir (75).

Sistemik lupus eritematozis hastalarında izlenen trombositopeni farklı klinik formlarda görülebilir. Hastalığın ilk bulgusu izole ITP olabilir, zaman içerisinde SLE'nin diğer bulguları ortaya çıkabilir. Başlangıçta ITP şeklinde tanı alan hastaların yaklaşık %12'sinde SLE gelişmiştir (76). Sistemik lupus eritematozis tanısı alan hastalarda trombositopeni kabaca iki şekilde izlenebilir. Bir grup hastada trombositopeni jeneralize SLE alevlenmesinin parçasıdır. Bu hastalarda hemoraji riski oluşturacak derecede trombosit sayısında belirgin düşüş izlenmektedir. Ancak kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermektedir. Diğer grup hastalarda ise trombositopeni daha kronik bir seyir göstermekte, hastalık aktif değilken de izlenebilmektedir. Bu hastalar kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermemektedir. Bununla birlikte platelet sayısında belirgin düşüş olmadığı için tedavi gerekmez (77).

Platelet sayısının düşük olmasına bağlı yaşamı tehdit edici hemorajilere ek olarak, trombositopeni varlığında başka SLE bulguları daha yaygın izlenmektedir. Bu bulgular arasında nöropsikiyatrik manifestasyonlar, hemolitik anemi, antifosfolipid sendromu ve renal hastalık yer almaktadır. Trombositopeni olan hastalarda hastalık şiddeti daha yüksek seyredebilir (54).

Trombositopeni aynı zamanda hastalık prognozuyla ilişkilendirilmiştir. Hastalar oldukça nadiren kanama nedeniyle kaybedilmesine rağmen trombositopeni kötü prognozla ilişkilidir. İki kapsamlı çalışmada trombositopeni SLE hastalarında erken mortalite ile ilişkilendirilmiştir (54).

Trombositopeninin eşlik ettiği SLE hastalarında klinik senaryolar asemptomatik klinikten yaşamı tehdit edici boyutlarda, agresif immünolojik tedavi ve cerrahi tedavi gereken kliniğe kadar değişebilmektedir. Trombositopeni tedavisi için yeterli veri bulunmamaktadır. Aşırı kanama olmadığı takdirde trombosit sayısı 40.000 üzeri olduğunda ekstra bir tedavi gerekmemektedir. Klinik pratikte ise platelet sayısı 20.000'nin altına düşmediği takdirde çoğu hastada tedavi gerekmemektedir (54).

Platelet sayısı çok düşük olan hastalarda kortikosteroidler tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Arnal ve ark'ı (78) tarafından yapılan bir çalışmada trombositopenisi olan 59 hastanın 57'si sadece kortikosteroidler ile tedavi edilmiş ve bunlar arasından 40 hastada tedaviye akut yanıt alınmıştır. Yaklaşık 6 yıl olan takip süresince sadece 11 hastada alınan yanıt devam etmiştir.

Trombositopeni tedavisinde kullanılan bir diğer ajan ise androjenik bir steroid olan danazol'dür. Vaka raporlarında diğer tedavilerle başarı sağlanamayan hastalarda danazolün etkinliği gösterilmiştir. Hafif şiddetli SLE'si olan hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada da danazolün trombositopeni üzerinde olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir (79). Trombositopeni tedavisinde kullanılan diğer ajanlar içerisinde hidrosiklorokin, iv immünglobulin, vinkristin, siklosporin ve siklofosamid yer almaktadır (54).

Trombositopeni tedavisinde biyolojik tedaviler yeni alternatiflerdir. Trombositopenisi olan SLE hastalarında tirksimab tedavisi ile B-hücre deplesyonu sağlanmaktadır. Bir çalışmada dirençli hastalığı olan 10 SLE hastasının 3'ünde trombositopeni daha önce siklofosamid, mikofenolat mofetil, siklosporin, hidrosiklorokin ve kortikosteroidler ile tedavi edilmiş, ancak yanıt alınamamıştır. Ritüksimab tedavisiyle 3 hastanın trombosit seviyelerinde yükselme izlenmiştir (80). Trombopoetik faktör olan IL11 kemik iliğinden

üretilmektedir. Rekombinant IL-11 kanser kemoterapisine bağlı trombositopeni tedavisi için onay almıştır. Bir vaka raporunda 38 yaşında yaşamı tehdit edici kanaması olan bir SLE hastasında trombosit sayısında iv immünglobulin, yüksek doz metilprednizolon, siklofosfamid ve plazma değişimi ile yanıt alınmamıştır, bu hastada IL-11 ile 5 günlük tedavi sonrasında trombosit sayısı 50.000 üzerine çıkmış ve kanama kontrol altına alınmıştır (81).

Splenektominin trombositopeni tedavisinde kullanılabileceği yönünde sonuçlar bildirilmiştir. Splenektomi %50-66 remisyon oranına sahip olmasına rağmen yaşamın ilerleyen dönemlerinde enfeksiyon oranlarının artışıyla sonuçlanmaktadır (82).

2.5.4. Otoimmün hemolitik anemi

Sistemik lupus eritematozis tanı kriterleri içerisinde ACR ve SLICC otoimmün hemolitik anemiyi ve retikülozisi dikkate almaktadır. SLICC kriterleri aynı zamanda direkt Coombs testini içermektedir. Hastalardaki anti-eritrosit antikorları genellikle sıcak-tip IgG şeklindedir. Antifosfolipid antikorları SLE hastalarında Coombs-pozitif hemolitik anemi ile ilişkilidir. Otoimmün hemolitik anemisi olan hastalarda antikardiyolipin antikorları sık görülmektedir (54).

Otoimmün hemolitik anemi tanısı sistematik şekilde yapılmaktadır. İlk önce serumda hemolitik markerların (haptoglobulin, laktat dehidrojenaz, indirekt bilirubin), retikülozisin varlığı ve periferik yayma ile aneminin hemolitik olduğu belirlenir. Sonrasında direkt antiglobulin testleri ile kırmızı kan hücrelerine karşı otoimmünitenin hemolizi tetikleyip tetiklemediği değerlendirilir. Son olarak, hemolizden sorumlu olan antikor tipi belirlenir. Antijen-antikor reaktivitesinin optimal sıcaklığına göre sıcak veya soğuk tip otoimmün hemolitik anemi tanımlanır (54).

Otoimmün hemolitik anemisi olan hastalar aneminin konstitüsyonel semptom ve bulguları izlenir (yorgunluk, egzersiz dispnesi). Otoimmün hemolitik anemisi olan SLE hastalarında başka otoimmün hemolitik bulgular izlenebilir. Evans sendromu şeklinde bilinen durumda hemolitik anemiye trombositopeni eşlik etmektedir. Evans sendromu olan hastalarda kortikosteroid tedavisi azaltıldığında veya kesildiğinde daha sık relapslar izlenmektedir. Bu nedenle otoimmün hemolitik anemi tanısı olan SLE hastaları trombositopeni açısından takip edilmelidir (83).

Otoimmün hemolitik aneminin birinci basamak tedavisini kortikosteroidler oluşturmaktadır. Tedavinin ilk 3 haftasında hastaların çoğunda yanıt alınmaktadır. Tedaviye

yanıt alındığında kortikosteroid dozu azaltılmalıdır. Hastaların %10'unda kortikosteroidlere yanıt alınamamaktadır. İkinci basamak tedavide azatioprin, immünglobulin, danazol veya ritüksimab kullanılmaktadır (54).

2.5.5. Trombotik trombositopenik purpura

Trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, nörolojik semptom ve bulgular, renal semptom/bulgular ve ateşle karakterize olan trombotik trombositopenik purpura (TTP) çoğu hastada otoimmün etiolojide gelişmektedir. Literatürde TTP ve SLE'nin ilişkili olduğu daha önce bildirilmiştir. Ancak TTP, SLE tanı kriterlerinde dikkate alınmamaktadır (54).

Trombotik trombositopenik purpurada ana patolojik bulgu platelet agregatlarının oluşmasıdır. Hastalık ateş, trombositopeni ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi varlığıyla karakterize olduğu için SLE ile ortak özelliklere sahiptir. Sistemik lupus eritematozis hastalarının %1-4'ünde izlenmektedir. Ancak postmortem incelemelerde daha yüksek oranlar bildirilmektedir (84).

İki hastalığın birlikte olması prognozu kötüleştirmektedir. Lupus nefriti ve TTP ile komplike olan 8 hastada aferez ve yoğun immünespresif tedaviye rağmen, 12 ay içerisinde sadece 3 hastanın renal fonksiyonlarının stabil kaldığı, bir hastanın kaybedildiği bildirilmiştir (85).

Trombotik trombositopenik purpuranın daha önce plazma değişimi ile tedavi edilmekteydi, ancak günümüzde bu tedavinin yerini plazma infüzyonu almıştır. 138. Buna ek olarak yüksek doz kortikosteroid ve siklofosamid diğer tedavi seçenekleridir. Ritüksimab hakkında da olumlu sonuçlar bildirilmiştir (54).

2.5.6. Miyelofibrozis

Miyelofibrozis miyoloid kök hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterizedir. Bu değişim primer miyeloproliferatif hastalıklara atfedildiği gibi malign, endokrin ve inflamatuvar durumlarda da izlenmektedir (86). Sistemik lupus eritematozisle ilişkili miyelofibrozis yakın zamanda gündeme gelmiştir. Ancak SLE'nin yaygın izlenen bir bulgusu değildir. Bu hastalar sıklıkla progresif anemi ve trombositopeni ile karakterizedir. Fizik muayenede dalak plape edilebilir. Prospektif bir çalışmada sitopenisi olan 41 SLE hastasında kemik iliğinin immün mekanizmalar için bir hedef organ olduğu bildirilmiştir. Bu hastalardan yaklaşık yarısında kemik iliğinde anormallikler izlenmiştir (87).

Sistemik lupus eritematozisle ilişkili miyelofibrozisin ana tedavisi kortikosteroidlerdir. Hastaların çoğunda kemik iliği biyopsilerinde gelişme izlenmiştir. Primer miyelofibroziste ruksolitinin onay almasında rağmen SLE ile ilişkili miyelofibroziste kullanımı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (54).

2.6. TANI

Sistemik lupus eritematozis tanısı klinik manifestasyonlar ve serolojik bulgularla yapılmaktadır. Klinik manifestasyonların yaygın olması nedeniyle zaman içerisinde çeşitli tanı kriterlerinin oluşturulmasını sağlamıştır. Ancak bunlar içerisinde SLICC kriterlerinin daha hassas olduğu, özellikle erken tanıda kullanılabileceği ve klinik kararın doğrulanmasında tanısız bir çerçeve oluşturduğu söylenebilir (1).

2.6.1. Sınıflandırma/tanı kriterleri

Hastalığın tanısı için ilk defa 1982 yılında oluşturulan ACR kriterleri 1997 yılında revize edilmiştir (88). 1997 kriterleri yaklaşık 30 yıl süresince hastalığın tanısı için kullanılmıştır (89). Ancak bu kriterlerle hastalığın erken tanısı zorlaşmaktaydı. 2012 yılında “Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)” tarafından oluşturulan SLICC kriterleri ise hastalığın tanısı için en az bir klinik (akut kütanöz lupus, kronik kütanöz lupus, oral veya nazal ülserler, sinovit, serozit, proteinüri, nörolojik manifestasyon, hemolitik anemi, lökopeni veya lenfopeni, trombositopeni) ve en az bir immünolojik (ANA, anti-dsDNA, anti-Smith, anti-fosfolipid antikoru, kompleman düşüklüğü, direkt Coombs testi) kriter gerektiğini ifade etmekteydi (90). SLICC kriterleri daha kapsamlı ve daha hassas olduğu için sadece araştırmalarda değil klinik pratikte de yaygın kullanım alanı bulmaktaydı. 2018 yılında geliştirilen EULAR kriterleri ise sadece araştırma alanı için geliştirilmişti ve ANA pozitifliğinin 1:80 veya daha fazla olmasını ve çeşitli lupus bulgularını gerektirmekteydi (91). Bu 3 tanı kriterinin karşılaştırıldığı kapsamlı bir araştırmada EULAR için %89 sensitivite, %90 spesifite, ACR için %83 sensitivite, %96 spesifite, SLICC için %97 sensitivite, %84 spesifite bildirilmiştir (1). 2018 yılında geliştirilen EULAR kriterleri 2019 yılında güncellenmiş ve 2019 EULAR/ACR kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlerin sensitivitesi ve spesifitesinin oldukça yüksek olduğu bildirilmiştir (92). Tablo 4’te bu tanı kriterleri özetlenmiştir.

Tablo 4. Sistemik lupus eritematozis tanısı için oluşturulan tanı kriterleri

1982 kriterleri (88)	1997 kriterleri (89)	2012 SLICC kriterleri (90)	2019 EULAR/ACR kriterleri (93)
Malar rash	Malar rash	Klinik kriterler	Antinükleer antikorlar
Diskoid rash	Diskoid rash	Akut kütanöz lupus	Ateş
Fotosensitivite	Fotosensitivite	Kronik kütanöz lupus	Lökopeni
Oral ülserler	Oral ülserler	Oral ülserler	Trombositopeni
Artrit	Artrit	Skarsız alopesi	Otoimmün hemoliz
Serozit	Serozit	2 veya daha fazla eklemden sinovit	Deliryum
Renal bozukluk	Renal bozukluk	Serozit	Psikoz
Nörolojik bozukluk	Nörolojik bozukluk	Renal bozukluk	Nöbet
Hematolojik bozukluk	Hematolojik bozukluk	Nörolojik bozukluk	Skarsız alopesi
İmmünolojik bozukluk	İmmünolojik bozukluk*	Hemolitik anemi	Oral ülserler
ANA	ANA	Lökopeni	Subakut kütanöz veya diskoid lupus
		Trombositopeni	Akut kütanöz lupus
		İmmünolojik kriter	Pelvril veya perikardiyal efüzyon
		ANA	Akut perikardit

Anti-dsDNA	Eklem tutulumu
Anti-Smith antikor	Proteinüri>0,5g/24saat
Anti-fosfolipid antikor	Class II veya V nefriti
Düşük kompleman	Class II veya IV lupus nefriti
Hemolitik anemi yokluğunda direkt coombs testi	Anti-fosfolipid antikor
	Düşük C3 veya C4
	Düşük C3 ve C4
	Anti-dsDNA veya anti-Smith antikor

**1997 kriterlerinde immünolojik bozukluk içerisinde “pozitif LE hücresi” ifadesi çıkarılmış, yerine anti-fosfolipid antikor varlığı eklenmiştir.*

2.7. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZİSLE İLİŞKİLİ ÖZEL DURUMLAR

2.7.1. Lupus nefriti

Lupus nefriti SLE’de mortaliteye neden olabilen, tıbbi masrafları arttıran ve önemli komorbiditelere neden olan bir komplikasyondur. Ağır şiddetli nefrit için yaşam boyu risk yaklaşık %20’dir. Böbrek tutulumu için, genç yaş, erkek cinsiyet, aktif seroloji veya aktif orta-şiddetli renal olmayan lupus risk faktörüdür. Histolojik bulgular arasından son dönem böbrek yetmezliğine progresyon için risk faktörü olarak yaygın interstisyel fibrosis/tübüler atrofi ve kresent varlığı tanımlanmıştır. Son dönem böbrek yetmezliği için aynı zamanda erkek cinsiyet, hipertansiyon, bazal kreatinin seviyesinin artması, yüksek histolojik aktivite ve kronisite indeksleri ve idame tedavi için immünsupresiflerin kullanılmaması ilişkili bulunmuştur. Son yirmi yıl içerisinde erken tanısal biyopsiler ve immünsupresiflerin hemen başlanması ile son dönem böbrek yetmezliği gelişimi azaltılmış ve sağ kalım artmıştır (94).

“2019 EULAR/European Renal AssociationEuropean Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA)” tarafından lupus nefriti için tedavi hedefi, tedavi başlamasından sonraki ilk 3 ay proteinürinin en az %25 azaltılması ve glomeruler filtrasyon hızının (GFR) stabil tutulması, 6.ayda proteinürinin en az %50 azaltılması, 12-24.ayda ise proteinürinin 0,5-0,7g/gün altında tutulması şeklinde belirtilmiştir (94).

Aktif proliferatif lupus nefritinde, ilk tedavi seçeneği düşük doz iv siklofosamid (iki haftada bir 500 mg x 6) veya mikofenolat mofetilin (2-3 g/gün) glukokortikoidlerle (0,3-0,5 mg/kg/gün puls intravenöz metilprednizolon, sonra oral prednizolon) ile kombine edilmesidir. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan ve kötü prognostik faktörleri olan hastalarda mikofenolat mofetilin kalsinörin inhibitörleri veya yüksek doz siklofosamid ile kombinasyonu alternatif bir tedavi rejimidir. Sonrasında, tedavi uzun süre mikofenolat mofetil veya azatioprin ile idame ettirilmelidir. Ancak hastanın glukokortikoidlere maruziyeti en azda tutulmalıdır. EULAR/ERA-EDTA tarafından puls iv metilprednizolon sonrasında 0,3-0,5 mg/gün prednizolon başlanması, sonrasında 3-6 ay içerisinde titre edilerek 7,5 mg/gün altına inilmesi önerilmektedir (94).

2.7.2. Pulmoner hipertansiyon ve kalp tutulumu

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) SLE'de yaygın izlenmemektedir, ancak ciddi bir komplikasyondur. Güncel veriler ışığında iki ayrı formda değerlendirilmektedir: düşük lupus hastalık aktivitesi olan vaskülopatik tip (saf PAH) ve yüksek hastalık aktivitesi olan vaskülitik tip (immünsupresiflere daha iyi yanıt vermektedir (95,96). Lupus hastalarında diğer mekanizmalarla da pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir: pulmoner vasküler yapılar da gerilemeyen oklüzyonlar nedeniyle gelişen kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon veya daha az sıklıkta interstisyel akciğer hastalığı nedeniyle gelişen pulmoner hipertansiyon (94).

Sistemik lupus eritematozisin en yaygın kalp bulgusu perikardit olmasına rağmen, kapak hastalıkları ve daha az oranda miyokardit de izlenebilmektedir. Hastalarda antifosfolipid antikoru varlığında kapak hastalığı riski artmaktadır. Kardiyak MR ve yüksek sensitiviteli troponin testlerinin kullanımı ile birlikte miyokardit daha iyi tanınır hale gelmiştir (97,98). Anti-malariyelere bağlı kardiyomiopati nadir izlenmektedir. Sıklıkla uzun süreli tedavi ile ilişkilidir. İletim anormalliklerinin eşlik edebildiği hipertrofik ve restriktif kardiyomiopati şeklinde karşılaşılmaktadır (99).

2.7.3. Gebelik

Sistemik lupus eritematozisli kadınlar ciddi gebelik komplikasyonları açısından risk altındadır. Bu komplikasyonlar içerisinde tromboz, enfeksiyon, trombositopeni, transfüzyon ihtiyacı, pre-eklempi ve ölüm yer almaktadır. Düşük, ölü doğum, erken doğum ve hastalık alevlenme riski nedeniyle aktif hastalığı veya organ tutulumu olan kadınlara gebelik önerilmemektedir. Yüksek doz östrojen SLE alevlenmelerine neden olabileceği için oral

kontraseptifler dikkatli kullanılmalıdır. Hastalık en az altı ay süresince inaktif olana kadar gebeliğin ertelenmesi durumunda, hastanın da ilaçları düzenlendiğinde gebelik sonuçları daha iyi olmaktadır (100).

Lupus alevlenmesi semptom ve bulguları gebelikteki semptom ve bulgulara benzer olduğu için tüm gebe SLE hastaları için gebelik öncesinde ve gebelik sırasında aylık takipler önerilmektedir. Kütanöz ve kardiyak komplikasyonlara neden olabileceği için materyal antikorların yenidoğana plasental tranfseri dikkatli değerlendirilmelidir. Aktif hastalığı olan bir kadın gebe kaldığında kortikosteroidler dikkatli kullanılmalıdır. Çoğu kortikosteroidin gebelik kategorisi “C” şeklinde bildirilmiştir. NSAİİ ilaçlar özellikle gebeliğin erken ve son döneminde kullanılmamalıdır (100).

Gebe SLE hastalarında gerekli durumlarda hidroklorokin kullanılabilir, ancak gebelik kategorisinin “C” olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle tedavi bireyselleştirilmelidir ve ilaçların yarar/zarar oranları dikkate alınmalıdır. Azatioprin haricindeki immünespresanlar gebelik sırasında kontraendikedir. Antifosfolipid sendromunun eşlik ettiği SLE hastalarında fetal kaybın önlenmesi için aspirin, düşük molekül ağırlıklı heparin veya ikisi ile birlikte profilaksi yapılmalıdır (100).

2.8. TEDAVİ

Sistemik lupus eritematozis tedavisinde çok sayıda farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Tedavide sık tercih edilen ajanlar içerisinde non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, hidroklorokin, siklofosfamid, azatioprin, metotreksat, siklosporin, mikofenolat mofetil, takrolimus, leflunomid, biyolojik ajanlar ve intravenöz immünglobulinler yer almaktadır. Tedavi tercihinde hastalık aktivitesi dikkate alınmaktadır. Tablo 5’te SLE hastalarına hastalık aktivitesine göre genel yaklaşım gösterilmiştir (10).

Tablo 5. Sistemik lupus eritematozis hastalarında genel tedavi stratejileri

	Hafif aktivite	Orta aktivite	Ağır aktivite (renal olmayan)	Ağır aktivite (renal)
Tipik bulgular	Malar rash, artralji, yorgunluk	Artrit, plöritis, perikardit, ülserleri, döküntülerin vücut alanının 2/9’undan azını kaplaması,	Vücudun 2/9’undan fazlasında döküntü, ağır plöritis, perikardit, serebral bulgular	Kan basıncında yükselme, aktif idrar sedimenti

			erken renal tutulum	
Başlangıç tedaviler ve dozları	Plaquenil 400mg/gün, NSAİİ +/- analjezikler	Prednizolon 20-30 mg/gün +/- azatioprin 2-3mg/kg/gün veya myx (15mg/hf) veya mikofenolat mofetil (2-3 g/gün)	Prednizolon 30-50 mg/gün ve mikofenolat mofetil 2-3 g/gün veya B-hücre depresyonu, siklofosfamid oral veya iv	Prednizolon 30-50 mg/gün, Euro-lupus IV siklofosfamid protokolü veya mikofenolat mofetil 2-3g/gün veya B hücre depleasyonu
İdame tedavisi ve dozu	Plaquenil 200mg/gün	Prednizolon 5 mg/gün, azatioprin 50 mg/gün, metotreksat 10 mg/hafta veya mikofenolat mofetil 750 mg/gün.	Prednizolon<7,5 mg/gün ve mikofenolat mofetil 1g/gün veya azatioprin 50-100 mg/gün	Prednizolon<7,5 mg/gün ve mikofenolat mofetil 1g/gün veya azatioprin 50-100 mg/gün

Tedavinin amacı hastalık alevlenmelerinin remisyonu ve remisyon döneminin idamesidir. Hastanın kesin tedavisi hastalığın şiddetine ve organ tutulumlarına bağlıdır. Hafif SLE hastaları hidroklorokin gibi anti-malaryeller ile tek başın tedavi edilebilir, ancak sıklıkla daha güçlü immüsupresyon gerekmektedir. Kardiyovasküler riski arttırdığı için NSAİİ ilaçların kısa süreli kullanımları önerilmektedir. Lupus nefritinin tedavisi erken tanıya ve tedaviye bağımlıdır ve mikofenolat mofetil veya siklosporin ile yapılmaktadır. Hastalığın patogenezinde antikör bağımlı veya bağımsız mekanizmalarla B hücrelerinin tutulumunun anlaşılması SLE'deki otoimmüitenin azaltılması için B hücrelerinin kendisine toleransının ortadan kaldırılmasının önemini ortaya çıkarmıştır (6).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler hastalığın akut alevlenmelerinde tercih edilen ana tedavidir. Akut durumlarda hastaların ilk başvurusunda sıklıkla yüksek doz kortikosteroid tedavisi başlanmakta ve uzun devam edilmektedir. Ancak kortikosteroidlerin kullanımı ile ilişkili önemli yan etkiler mevcuttur, bu nedenle steroidler mümkün olan en düşük dozda ve en kısa sürede tercih edilmelidir. Sıklıkla tercih edilen 1 mg / kg / gün dozu hakkında kanıta dayalı veriler sınırlıdır ve çoğu durumda bundan kaçınılmalıdır. Steroidlerin azaltılması, kronik SLE tedavisinde ana hedef haline gelmiştir, çünkü SLE ile ilişkilendirilen hasarların hastalığından aktivitesinden çok steroid tedavisinden kaynaklandığına dair kanıtlar ortaya çıkmaktadır (101). Hastalığın tanısı sonrasındaki ilk ay içerisinde başlanan prednizolonun dozu sonraki yıl içerisinde kullanılacak olan prednizolon dozunu belirlemektedir (102). Kortikosteroid kullanımına bağlı organ komplikasyonları içerisinde osteoporotik kırıklar gibi muskuloskeletal

hasarlar, katarakt gibi oküler komplikasyonlar yer almaktadır. Bu komplikasyonlar aynı zamanda ilk görülen komplikasyonlar arasındadır. Prednizolon dozunun 1mg/gün artırılması katarakt riskini %3,8, osteoporotik kırık riskini %4,2 arttırmaktadır (101).

Konvansiyonel immünsupresyon

Konvansiyonel immünsupresif tedaviler kortikosteroidler ile azatioprin, mikofenolat mofetil veya siklofosamid tedavilerinin kombinasyonundan oluşmaktadır. Kullanımları hakkında özellikle lupus nefritinde çok sayıda kanıt olmasına rağmen, kemik iliği, gastrointestinal ve karaciğer üzerindeki yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlanmaktadır (103,104). Tüm SLE hastalarında ilk tedavi ve idame tedavisi hidrosiklorokin gibi anti-malaryellerdir. Hidrosiklorokin hastalık alevlenme sıklığı ve şiddetinde azalma sağladığı gibi, trombotik olayları da azaltarak kardiyovasküler riski azaltmaktadır (105). Metotreksat sıklıkla cilt ve eklem hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Cilt hastalığı aynı zamanda topikal kortikosteroidler, immünsupresifler (topikal takrolimus veya pimekrolimus vb.) gibi topikal tedavilerden de fayda görmektedir. Hastaların cilt lezyonları nedeniyle güneş ışığından uzak durmaları ve 50 faktör ve üzerinde güneş koruyucu losyonlar kullanmaları fotosensitivite ve kütanöz alevlenmelerin azaltılmasında yardımcıdır (6).

Biyolojik tedaviler

Sistemik lupus eritematoziste biyolojik tedavilerin gelişimi, romatoid artrit gibi diğer romatolojik durumların gerisinde kalmıştır. Ancak SLE'nin moleküler ve hücrel biyolojisinin giderek anlaşılması biyolojik ajanların daha sık kullanılmasını sağlamıştır. "Food and Drug Administration" tarafından SLE tarafından ilk onaylanan biyolojik ajan belimumab olmuştur. Belimumab B-lenfosit stimülasyonu yapan sitokinleri inhibe eden bir humanize monoklonal antikordur. Faz III çalışmalarında hafif-orta şiddetli SLE hastalarında özellikle de muskuloskeletal ve mükokütanöz hastalığı olanlarda etkinliği gösterilmiştir (106,107). Yeni biyolojik ajanlarla ilgili çok sayıda olumsuz veri olmasına rağmen, sifalimumab gibi tip 1 interferonlarla karşı oluşturulan monoklonal antikolar hakkında olumlu sonuçlar bulunmaktadır (108).

B-hücre yüzey antijeni olan CD20'ye karşı kimerik fare/insan monoklonal antikoru olan rituksimab B-hücre maligniteleri için geliştirilmiştir ve B-hücre depleasyonu sağlamaktadır. CD20 B-hücrelerinden eksprese edilen transmembran bir fosfoproteindir. Sistemik lupus eritematoziste kullanımı hakkında çok sayıda veri olmasına rağmen, lupus nefriti ve renal olmayan SLE hastalarında gerçekleştirilen iki büyük çalışmada (LUNAR,

EXPLORER) etkinliği gösterilememiştir (109,110). Bu çalışmaların aksine özellikle dirençli hastalıkta ritüksimab yaygın şekilde tercih edilmektedir (111,112).

Tablo 6'da SLE hastalarında mevcut veya potansiyel biyolojik ajan tedavileri özetlenmiştir (10).

Tablo 6. Sistemik lupus eritematozis hastalarında mevcut ve potansiyel biyolojik tedaviler

Hedef	Tedavi ajanları
B hücreleri hedefleyen	B-hücre deprelasyonu: ritüksimab B-hücre modülasyonu: epratuzumab B-hücre sağ kalımını azaltan: balimumab, atacicept Diğer potansiyel B-hücreleri (plazma hücreleri) hedefleyen tedaviler: bortezomib
T hücreleri hedefleyen	T hücre fonksiyonunu inhibe eden: abatecept, ruplizumab, toralizumab, lupuzor
İnterlökin -6	Tocilizumab
TNF-α	İnfliksimab Etanercept
Tip I IFN	Sifalimumab

**TNF; tümör nekrozis faktör, IFN; interferon*

2.9. PROGNOZ

2.9.1. Komorbiditeler

Enfeksiyonlar

Sistemik lupus eritematoziste izlenen enfeksiyon riski hem hastalık hem de tedavi ile ilişkili faktörlerle ilişkilidir. Hastalar EULAR önerilerine göre aşılarnı olmalıdır (113). Mevsimsel influenza ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı immünizasyon hastalığın stabil döneminde uygulanmalıdır. Genel popülasyon için canlı aşı ile herpes zoster aşılması yapılmaktadır. Yoğun immünespresif tedavi altında olmayan SLE hastalarında canlı aşı iyi tolere edilmekte ve immün yanıt oluşmaktadır. Zonanın önlenmesinde genel toplumda etkili ve güvenli olan cansız aşılarn da bulunmaktadır, ancak SLE hastalarında veri bulunmamaktadır (114).

Hastalar çoğu zaman immünespresif tedavi altında olduğu için, enfeksiyondan şüphelenildiğinde tedavi edilmelidir. C-reaktif protein (CRP) seviyesinin yükselmesi hastalık aktivitesinden çok bakteriyel enfeksiyona işaret etmektedir (115). Sepsisin erken tanınması ve hızlı tedavi edilmesi önemlidir. Sepsis ilişkili akut organ yetmezliği (SOFA) skorlaması gibi geçerliliği gösterilen yöntemlerle risk altındaki hastalar tespit edilebilir (94).

Kardiyovasküler hastalık

Kardiyovasküler hastalık için SLE bağımsız bir risk faktörüdür. Geleneksel risk faktörlerine ek olarak persistan hastalık aktivitesi, lupus nefriti, anti-fosfolipid antikoları ve glukokortikoid kullanımı kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır (116). Lipid seviyeleri dikkate alınarak statin tedavisi başlanabilir. Kan basıncının 140/90 mmHg altında tutulması vasküler olayları azaltabilir (117). “Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)” gibi skorlamalarla kardiyovasküler risk hesaplanabilir. Kan basıncı 130/80 mmHg üzerinde olan, klinik olarak kardiyovasküler hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalık riski yüksek hesaplanan hastalar tedavi edilmelidir (118,119). Renal hastalığı olan hastalar düşük kan basıncı hedeflerinden fayda görebilir. Bu hastalarda renin-anjiyotensin-aldosteron sistem

inhibitörleri ile kan basıncı 120/80 mmHg altında tutulmalıdır (120). Perkütan koroner anjiyoplasti sonrasında hastane içi mortalitede SLE bir risk faktörüdür. Aynı zamanda SLE genel mortalite, tekrar revaskülarizasyon ve majör kardiyak olaylarla ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda SLE ile ilişkili riskler olduğu söylenebilir, bu nedenle hasta bakımının geliştirilmesi, yüksek riskli hastalarda koroner olayların gelişmeden önlenmesi önemlidir (121).

Maligniteler

Genel popülasyona kıyasla SLE hastalarında malignite riski farklıdır (122). Hematolojik, akciğer, tiroid, karaciğer, serviks ve vulvovajinal kanser riski daha yüksek, meme ve prostat kanser riski daha düşük bildirilmiştir. Lenfoma riski üç kat artmaktadır ve çok sayıda inflamatuvar sitokin aktivitesiyle ilişkilidir (123).

2.9.2. Sağ kalım ve mortalite

Gelişmiş ülkelerde, tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte SLE'ye bağlı mortalite oranlarında zaman içerisinde azalma yaşanmıştır. Ancak 40 yaş altı hastalar için mortalite oranları özellikle yüksektir. Hastalığa global olarak bakıldığında sonuçlar daha kötüdür. Çok sayıda çalışmanın incelendiği bir analizde SLE'ya bağlı sağkalım 90'lı yılların ortasında plato çizmeye başladığı ifade edilmiştir (124). Gelişmiş ülkelerde hem yetişkinlerde hem de çocuklarda 5 yıllık sağ kalım %95'in üzerindedir. Düşük gelirli ülkelerde ise çocuklarda 5 yıllık ve 10 yıllık sağ kalım yetişkinlerden daha düşüktür (124).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZİNİ

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26/05/2021 tarihli 2021.05.92 nolu karar numarası ile onaylandı. Çalışmamız Helsinki Bildirisine uygun şekilde gerçekleştirildi.

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ VE HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız kesitsel, tanımlayıcı ve analitik bir çalışma dizaynında planlandı. Çalışmamızda Haziran 2021 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Romatoloji polikliniklerine başvuran ve SLE tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastaların dahil edilmesi planlandı.

Çalışmamızda örneklem büyüklüğü G*Power istatistik paket programı (ver. 3.1.9.4) kullanılarak hesaplandı. G*Power ile yapılan hesaplamada; Tip-1 hata %5 ve Power (testin gücü) %95 olarak alındığında, çalışmaya dahil edilmesi gereken birey sayısının minimum

n=101 olması gerektiği hesaplandı. Belirtilen tarihler arasında 129 hastaya ulaşıldı. Çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olan 122 hasta ile çalışmaya dahil edildi. 122 hasta arasından sitopenisi olan 60 hasta ile çalışma gerçekleştirildi.

3.3. ÇALIŞMANIN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 18 yaş ve üzeri olmak
- Sistemik lupus eritematozis tanısı olmak

3.4. ÇALIŞMANIN DIŞLAMA KRİTERLERİ

- 18 yaşın altında olmak
- Sistemik lupus eritematozis tanısı olmayanlar
- Sitopenisi olmayanlar

3.5. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Çalışmaya dahil edilen SLE tanılı hastaların periferik kanında WBC sayısı $4000 \times 10^6/L$, lenfosit 1500, nötrofil 1500, hemoglobin seviyesi kadınlar için 12gr/dl, erkekler için 13 gr/dl, trombosit sayısı ise 100.000/mcL altında olan 60 hasta çalışmada değerlendirildi. Hastalarda anemi, lenfopeni, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni varlığı ve sıklıkları değerlendirildi. Anemi saptanan hastalarda aneminin ayrımı (kronik hastalık, immün hemolitik, demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği vb) yapıldı Anemilerin değerlendirilmesinde tam kan sayımına ek olarak, LDH, total bilirubin, haptoglobulin, ferritin, vitamin B12 ve folat seviyeleri incelendi. Ayrıca direkt Coombs testi ve anti-fosfolipid antikor sıklığı değerlendirildi. Çalışmada sitopeni sıklıklarının değerlendirilmesinin yanında cinsiyetin sitopeniye etkisi, anemi ve otoimmün anemi varlığında diğer sitopeni sıklıklarının değerlendirilmesi amaçlandı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon15.0 (Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık

grafikleri) ve analitik yöntemler (*Kolmogrov Smirnov, Shapiro-Wilk testi*) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal dağılmayanlarda ortanca ve minimum-maksimum değer şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında “*Ki-kare analizi*” ve “*Fisher Exact test*” kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde $p<0.05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada incelenen 122 SLE hastası içerisinde sitopenisi olan 60 hasta (%49,2) çalışmaya dahil edildi. Sitopenik SLE hastaların yaş ortalaması $37,1 \pm 13,4$ yıl idi (18-73 yaş aralığında). Hastaların %95'i (n=57) kadın, %5'i (n=3) erkekti. Tüm SLE hastaları dikkate alındığında %91,8'i (n=112) kadın, %8,2'si (n=10) erkekti (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Özellik		Değer
Yaş	Ort \pm SS	37,1 \pm 13,4
Cinsiyet	N (%)	
	Kadın	57 (95,0)
	Erkek	3 (5,0)

Sitopeni olan 60 hastanın tam kan sayımı ve biyokimya sonuçları tablo 8’de gösterilmiştir. Hastaların %28,3’ünde (n=17) direkt Coombs testi pozitif, %16,7’sinde (n=10) antifosfolipid antikoru pozitif.

Tablo 8. Hastaların laboratuvar sonuçları ve dağılımı

Özellik	Ort ± SS	Median	Min-max
Tam kan sayımı			
Hemoglobin (g/dl)	10,2 ± 2,0	9,9	5,3-14,0
Lenfosit (10 ³ /μL)	1,2 ± 0,7	1,0	0,2-3,3
Nötrofil (10 ³ /μL)	3,7 ± 2,4	3,2	0,6-16,1
Platelet (10 ³ /μL)	239 ± 105	240	7-516
WBC (10 ³ /μL)	5,5 ± 2,7	5,2	1,8-18,8
MCV (fL)	84,2 ± 10,2	85,0	60-105
Retikülosit (10 ³ /mL)	47,3 ± 38,8	41,5	1-200
Biyokimya			
LDH (IU/L)	204 ± 85	184	120-559
T. bilirubin (mg/dL)	0,7 ± 1,7	0,2	0,05-12,0
Haptoglobulin (mg/dL)	79,1 ± 58,2	77,0	5-351
Ferritin (mg/L)	130 ± 146	99,5	2-703
Vitamin B12 (pg/mL)	410 ± 291	331	115-2153
Folat (ng/mL)	8,8 ± 3,1	9,0	4-20

*WBC; beyaz küre sayısı, MCV; mean corpuscular volume, LDH; laktat dehidrojenaz

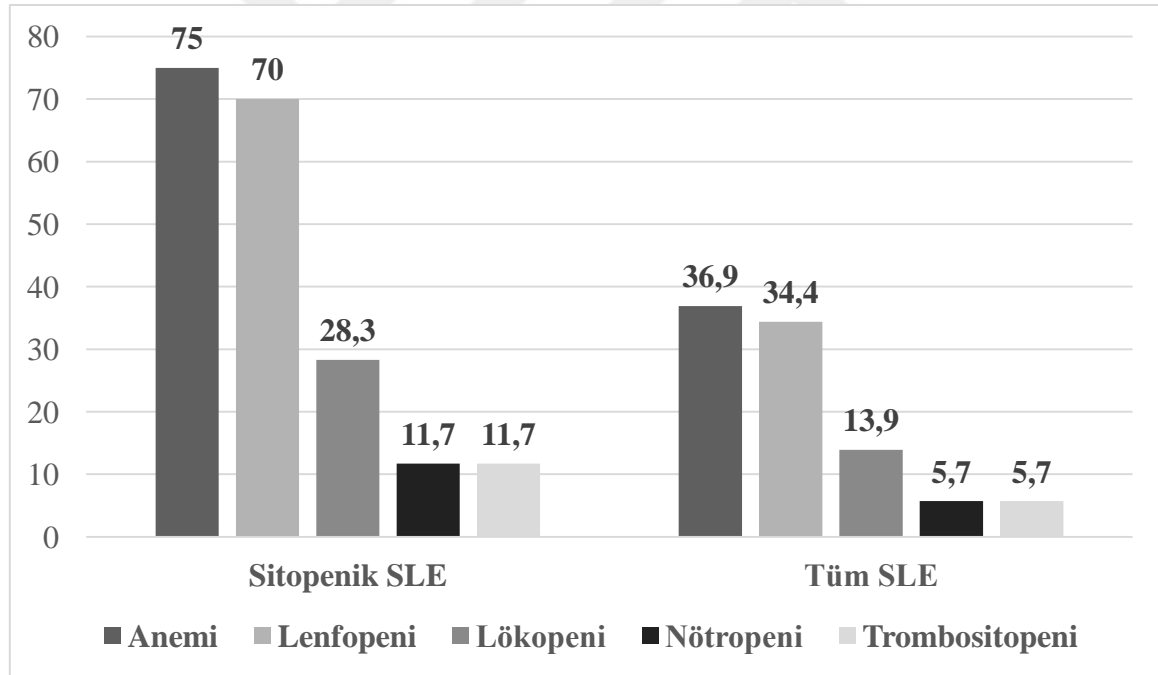
Sitopeni olan SLE hastalarının %75’inde (n=45) anemi mevcuttu. Anemi nedenleri sırasıyla %26,7’sinde (n=16) kronik hastalık anemisi, %23,3’ünde (n=14) immün hemolitik anemi, %23,3’ünde (n=14) demir eksikliği anemisi ve %3,3’ünde (n=2) vitamin B12 eksikliği anemisi idi. Ek olarak hastaların %70’inde (n=42) lenfopeni, %28,3’ünde (n=17) lökopeni, %11,7’inde (n=7) nötropeni, %11,7’inde (n=7) trombositopeni izlenmişti. Tüm SLE hastaları dikkate alındığında anemi sıklığı %36,9, lenfopeni sıklığı %34,4, lökopeni sıklığı %13,9, nötropeni sıklığı %5,7, trombositopeni sıklığı %5,7 idi (Tablo 9).

Sitopenik SLE hastaları içerisinde anemi izlenen 45 hastanın %35,6’sı (n=16) kronik hastalık anemisi, %31,1’i (n=14) demir eksikliği anemisi, %31,1’i (n=14) immün hemolitik anemi, %4,4’ü (n=2) vitamin B12 eksikliği anemisi idi.

Tablo 9. SLE hastalarında izlenen sitopeni sıklıkları ve dağılımı

Özellik	Sitopeni (+) hastalar		Tüm hastalar
		(n=60)	(n=122)
Anemi (+)	<i>N (%)</i>	45 (75,0)	45 (36,9)
Kronik hastalık anemisi		16 (26,7)	16 (13,1)
İmmün hemolitik anemi		14 (23,3)	14 (11,5)
Demir eksikliği anemisi		14 (23,3)	14 (11,5)
B12 eksikliği anemisi		2 (3,3)	2 (1,6)
Kanama		0	0
Lenfopeni (+)	<i>N (%)</i>	42 (70,0)	42 (34,4)
Lökopeni (+)	<i>N (%)</i>	17 (28,3)	17 (13,9)
Nötropeni (+)	<i>N (%)</i>	7 (11,7)	7 (5,7)
Trombositopeni (+)	<i>N (%)</i>	7 (11,7)	7 (5,7)

Tüm hastalarda sitopenik SLE hastalarında izlenen sitopeni sıklıkları şekil 1’de verilmiştir.



Şekil 1. Sistemik lupus eritematozis hastalarında sitopeni sıklıkları ve dağılımı

Sitopenisi olan SLE hastaları cinsiyete göre analiz edildi. Kadınların %75,4'ünde (n=43) anemi izlenirken, erkeklerin %66,7'sinde (n=2) anemi izlendi. Cinsiyetler arasında anemi sıklığı açısından farklılık izlenmedi (p=0,585).

Kadınların %68,4'ünde (n=39) lenfopeni izlenirken, erkeklerin tamamında (n=3) lenfopeni izlendi. Cinsiyetler arasında lenfopeni sıklığı açısından farklılık izlenmedi (p=0,547).

Kadınların %29,8'inde (n=17) lökopeni izlenirken, erkeklerde lökopeni izlenmedi. Ancak cinsiyetler arasında lökopeni sıklığı açısından farklılık izlenmedi (p=0,551).

Kadınların %12,3'ünde (n=7) nötrojeni izlenirken, erkeklerde nötrojeni izlenmedi. Ancak cinsiyetler arasında nötrojeni sıklığı açısından farklılık izlenmedi (p=0,685).

Kadınların %12,3'ünde (n=7) trombositopeni izlenirken, erkeklerde trombositopeni izlenmedi. Ancak cinsiyetler arasında trombositopeni sıklığı açısından farklılık izlenmedi (p=0,685).

Tüm SLE hastaları dikkate alındığında, kadınların %38,4'ünde (n=43) anemi izlenirken, erkeklerin %20'sinde (n=2) anemi izlendi. Cinsiyetler arasında anemi sıklığı açısından farklılık izlenmedi (p=0,321).

Kadınların %34,8'inde (n=39) lenfopeni izlenirken, erkeklerin %30'unda (n=3) lenfopeni izlendi. Cinsiyetler arasında lenfopeni sıklığı açısından farklılık izlenmedi (p=0,528).

Kadınların %15,2'sinde (n=17) lökopeni izlenirken, erkeklerde lökopeni izlenmedi. Ancak cinsiyetler arasında lökopeni sıklığı açısından farklılık izlenmedi (p=0,354).

Kadınların %6,2'sinde (n=7) nötrojeni izlenirken, erkeklerde nötrojeni izlenmedi. Ancak cinsiyetler arasında nötrojeni sıklığı açısından farklılık izlenmedi (p=0,541).

Kadınların %6,2'sinde (n=7) trombositopeni izlenirken, erkeklerde trombositopeni izlenmedi. Ancak cinsiyetler arasında trombositopeni sıklığı açısından farklılık izlenmedi (p=0,541). Tablo 10'da cinsiyetlere göre sitopeni sıklıkları gösterilmiştir.

Tablo 10. Sistemik lupus eritematozis hastalarında cinsiyete göre sitopeni dağılımları

Sitopenik SLE hastaları (n=60)	Kadın N=57 N(%)	Erkek N=3 N(%)	p değeri
Anemi			0,585 [†]
(-)	14 (24,6)	1 (33,3)	
(+)	43 (75,4)	2 (66,7)	
Lenfopeni			0,547 [†]
(-)	18 (31,6)	0	
(+)	39 (68,4)	3 (100)	
Lökopeni			0,551 [†]
(-)	40 (70,2)	3 (100)	
(+)	17 (29,8)	0	
Nötropeni			0,685 [†]
(-)	50 (87,7)	3 (100)	
(+)	7 (12,3)	0	
Trombositopeni			0,685 [†]
(-)	50 (87,7)	3 (100)	
(+)	7 (12,3)	0	
Tüm SLE hastaları (n=122)	Kadın	Erkek	p değeri

		N=112 N(%)	N=10 N(%)	
Anemi				0,321 [†]
	(-)	69 (61,6)	8 (80,0)	
	(+)	43 (38,4)	2 (20,0)	
Lenfopeni				0,528 [†]
	(-)	73 (65,2)	7 (70,0)	
	(+)	39 (34,8)	3 (30,0)	
Lökopeni				0,354 [†]
	(-)	95 (84,8)	10 (100)	
	(+)	17 (15,2)	0	
Nötropeni				0,541 [†]
	(-)	105 (93,8)	10 (100)	
	(+)	7 (6,2)	0	
Trombositopeni				0,541 [†]
	(-)	105 (93,8)	10 (100)	
	(+)	7 (6,2)	0	

[†]Fisher's Exact test

Sitopeni izlenen SLE hastalarında İHA varlığına göre sitopeni dağılımları analiz edildi. İmmün hemolitik anemi izlenen hastalarda lenfopeni sıklığı %78,6 (n=11), İHA izlenmeyen hastalarda ise %67,4'tü (n=31). İmmün hemolitik anemi varlığına göre lenfopeni sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,520).

İmmün hemolitik anemi izlenen hastalarda lökopeni sıklığı %14,3 (n=2), İHA izlenmeyen hastalarda ise %32,6 idi (n=15). İHA varlığına göre lökopeni sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,310).

İmmün hemolitik anemi izlenen hastalarda nötropeni sıklığı %7,1 (n=1), İHA izlenmeyen hastalarda ise %13 idi (n=6). İHA varlığına göre nötropeni sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,478).

İmmün hemolitik anemi izlenen hastalarda trombositopeni sıklığı %14,3 (n=2), İHA izlenmeyen hastalarda ise %10,9 idi (n=5). İHA varlığına göre trombositopeni sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,660).

Tüm hastalar dahil edildiğinde, İHA izlenen hastalarda lenfopeni sıklığı %78,6 (n=11), İHA izlenmeyen hastalarda ise %28,7 idi (n=31). İHA izlenen hastalarda lenfopeni sıklığı anlamlı derecede daha sıktı (p<0,001).

İmmün hemolitik anemi izlenen hastalarda lökopeni sıklığı %14,3 (n=2), İHA izlenmeyen hastalarda ise %13,9 idi (n=15). İHA varlığına göre lökopeni sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,615).

İmmün hemolitik anemi izlenen hastalarda nötropeni sıklığı %7,1 (n=1), İHA izlenmeyen hastalarda ise %5,6 idi (n=6). İHA varlığına göre nötropeni sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,584).

İmmün hemolitik anemi izlenen hastalarda trombositopeni sıklığı %14,3 (n=2), İHA izlenmeyen hastalarda ise %4,6 idi (n=5). İHA varlığına göre trombositopeni sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,184).

Tablo 11’de İHA izlenen ve izlenmeyen hastalarda sitopeni sıklıkları ve dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 11. Sistemik lupus eritematozis hastalarında İHA varlığına göre sitopeni dağılımları

Sitopenik SLE hastaları (n=60)		İHA (-) N=46 N(%)	İHA (+) N=14 N(%)	p değeri
Lenfopeni	(-)	15 (32,6)	3 (21,4)	0,520 [†]
	(+)	31 (67,4)	11 (78,6)	
Lökopeni	(-)	31 (67,4)	12 (85,7)	0,310 [†]
	(+)	15 (32,6)	2 (14,3)	
Nötropeni	(-)	40 (87,0)	13 (92,9)	0,478 [†]
	(+)	6 (13,0)	1 (7,1)	
Trombositopeni	(-)	41 (89,1)	12 (85,7)	0,660 [†]
	(+)	5 (10,9)	2 (14,3)	
Tüm SLE hastaları (n=122)		İHA (-) N=108 N(%)	İHA (+) N=14 N(%)	p değeri

Lenfopeni				<0,001[†]
	(-)	77 (71,3)	3 (21,4)	
	(+)	31 (28,7)	11 (78,6)	
Lökopeni				0,615[†]
	(-)	93 (86,1)	12 (85,7)	
	(+)	15 (13,9)	2 (14,3)	
Nötropeni				0,584[†]
	(-)	102 (94,4)	13 (92,9)	
	(+)	6 (5,6)	1 (7,1)	
Trombositopeni				0,184[†]
	(-)	103 (95,4)	12 (85,7)	
	(+)	5 (4,6)	2 (14,3)	

*İHA; immün hemolitik anemi, [†]Fisher's Exact test

Sitopeni izlenen SLE hastalarında anemi varlığına göre sitopeni dağılımları analiz edildi. Anemi izlenen hastalarda lenfopeni sıklığı %66,7 (n=30), anemi izlenmeyen hastalarda ise %80 idi (n=12). Anemi varlığına göre lenfopeni sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,517).

Anemi izlenen hastalarda lökopeni sıklığı %26,7 (n=12), anemi izlenmeyen hastalarda ise %33,3 idi (n=5). Anemi varlığına göre lökopeni sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,743).

Anemi izlenen hastalarda nötropeni sıklığı %11,1 (n=5), anemi izlenmeyen hastalarda ise %13,3 idi (n=2). Anemi varlığına göre nötropeni sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,566).

Anemi izlenen hastalarda trombositopeni sıklığı %6,7 (n=3), anemi izlenmeyen hastalarda ise %26,7 idi (n=4). Anemi varlığına göre trombositopeni sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,058).

Tüm SLE hastaları dikkate alındığında, anemi izlenen hastalarda lenfopeni sıklığı %66,7 (n=30), anemi izlenmeyen hastalarda ise %15,6 idi (n=12). Anemi izlenen hastalarda lenfopeni sıklığı anlamlı derecede daha yüksekti (p<0,001).

Anemi izlenen hastalarda lökopeni sıklığı %26,7 (n=12), anemi izlenmeyen hastalarda ise %6,5 idi (n=5). Anemi izlenen hastalarda nötroponi sıklığı anlamlı derecede daha yüksekti (p=0,002).

Anemi izlenen hastalarda nötroponi sıklığı %11,1 (n=5), anemi izlenmeyen hastalarda ise %2,6 idi (n=2). Anemi varlığına göre nötroponi sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,099).

Anemi izlenen hastalarda trombositopeni sıklığı %6,7 (n=3), anemi izlenmeyen hastalarda ise %5,2 idi (n=4). Anemi varlığına göre trombositopeni sıklığında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,708).

Tablo 12’de anemi varlığında göre SLE hastalarındaki sitopeni sıklığı ve analizleri gösterilmiştir.

Tablo 12. Sistemik lupus eritematozis hastalarında anemi varlığına göre sitopeni dağılımları

Sitopenik SLE hastaları (n=60)		Anemi (-) N=15 N(%)	Anemi (+) N=45 N(%)	p değeri
Lenfopeni	(-)	3 (20,0)	15 (33,3)	0,517 [†]
	(+)	12 (80,0)	30 (66,7)	
Lökopeni	(-)	10 (66,7)	33 (73,3)	0,743 [†]
	(+)	5 (33,3)	12 (26,7)	
Nötroponi	(-)	13 (86,7)	40 (88,9)	0,566 [†]
	(+)	2 (13,3)	5 (11,1)	
Trombositopeni	(-)	11 (73,3)	42 (93,3)	0,058 [†]
	(+)	4 (26,7)	3 (6,7)	
Tüm SLE hastaları (n=122)		Anemi (-) N=77 N(%)	Anemi (+) N=45 N(%)	p değeri

Lenfopeni				<0,001^{††}
	(-)	65 (84,4)	15 (33,3)	
	(+)	12 (15,6)	30 (66,7)	
Lökopeni				0,002^{††}
	(-)	72 (93,5)	33 (73,3)	
	(+)	5 (6,5)	12 (26,7)	
Nötropeni				0,099 [†]
	(-)	75 (97,4)	40 (88,9)	
	(+)	2 (2,6)	5 (11,1)	
Trombositopeni				0,708 [†]
	(-)	73 (94,8)	42 (93,3)	
	(+)	4 (5,2)	3 (6,7)	

[†]Fisher's Exact test, ^{††}Ki-kare testi

5. TARTIŞMA

Sistemik lupus eritematozis başlıca cilt, eklem, böbrek, akciğer, santral sinir sistemi ve seröz yapıları etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tüm organ ve sistemleri etkileyebilmesine rağmen özellikle SLE hastalarında hematolojik bulgular yaygın izlenmektedir. Hematolojik bulgular her üç ana kan hücresinde de izlenmektedir. Hematolojik bulguların neredeyse tüm hastaları etkilediği bildirilmiş olmasına rağmen, hastalar arasında farklılık gösterebilmektedir. Ayrıca hastalığın tanısında hematolojik bulgular dikkate alınmaktadır (4). Çalışmamızda bu nedenle hematolojik bulguların sıklığının değerlendirilmesi ve hematolojik bulgularla ilişkili özelliklerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın ilk dikkat çeken bulgusu 122 hastanın %49,2'sinde sitopeni olmasıydı. Çalışmalar arasında farklı oranların bildirilmesine rağmen bulgularımızla örtüşen sonuçlar

daha önce bildirilmiştir. Aleem ve ark'ının (125) çalışmasında tanı anında hastaların %82,7'sinde hematolojik anormallik izlenirken, takip altındaki hastaların %67'sinde hematolojik anormallik izlendiği bildirilmiştir. Çalışmamızda çoğunluğunu tedavi ve takip altındaki hastalar oluşturmaktaydı. Bu nedenle çalışmamızda izlenen hematolojik anormallik sıklıkları tanı anında bildirilen oranlardan daha düşük olabilir. Çalışmamızda ayrıca, hastaların %36,9'unda anemi, %34,4'ünde lenfopeni, %13,9'unda lökopeni, %5,7'sinde nötropeni, %5,7'sinde trombositopeni izlenmişti. Daha önce çalışmamıza benzer oranlar bildiren çalışmalar olmasına rağmen daha farklı oranlar bildiren çalışmalar da bulunmaktaydı.

Anemi SLE hastalarında yaygın izlenen bir bulgudur. Hastalarda izlenen en sık anemi türünün kronik hastalık anemisi olduğu daha önce bildirilmiştir (126). Voulgarelis ve ark'ının çalışmasında (126) anemi izlenen SLE hastalarının %37,1'inde kronik hastalık anemisi, %35,6'sında demir eksikliği anemisi, %14,4'ünde otoimmün hemolitik anemi olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da buna benzer şekilde en sık izlenen anemi türleri sırasıyla kronik hastalık anemisi (%13,1), immün hemolitik anemi (%11,5), demir eksikliği anemisi (%11,5) ve vitamin B12 eksikliği anemisi (%1,6) idi. Beyan ve ark'ının (127) ülkemizde yaptığı çalışmada ise hastaların %89,5'inde anemi izlendiği, en sık izlenen anemilerin sırasıyla kronik hastalık anemisi (%46), hemolitik anemi (%27,8) ve demir eksikliği anemisi (%16,5) olduğu bildirilmiştir. Aleem ve ark'ının (125) çalışmasında da benzer şekilde SLE hastalarında en sık izlenen hematolojik anormalliğin anemi olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada anemi sıklığı %63 bildirilmiştir. Bu çalışmada hematolojik anormallikler hem tanı anında, hem de ortalama 9 yıllık hasta takip süresi sonrasında tekrar değerlendirilmiştir. Takip süresi sonunda anemi sıklığının %51,7 olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların takip altındaki SLE hastaları olduğu dikkate alınır ise sonuçlarımız bu çalışmayla örtüşmekteydi.

Sistemik lupus eritematozis gibi sistemik otoimmün hastalıklarda anemi gelişiminde eritropoietin aktivitesinde azalma ve eritropoietine direnç gelişmesi sorumlu tutulmuştur. Eritropoietine direnç gelişmesinde ise eritropoietine karşı oluşan antikörlerin (anti-Epo) rolü olabileceği ileri sürülmüştür (126).

Demir eksikliği anemisinde ise SLE hastalarında kortikosteroid kullanımına bağlı izlenen menoraji ve gastrointestinal kan kaybının artmasına bağlı olabilir (128).

Çalışmamızda hastaların haptoglobulin, LDH, retikülosit seviyeleri ve direkt Coombs testi ile otoimmün hemolitik anemi varlığı değerlendirilmiştir. Çalışmamızda otoimmün hemolitik anemi SLE hastalarının %11,5'inde izlenmişti. Otoimmün hemolitik anemi varlığı

daha önce renal tutulum, nöropsikiyatrik bulgular ve hastalık şiddetiyle ilişkilendirildiği için önemlidir (129). Bulgularımıza benzer şekilde 533 SLE hastasını değerlendiren Font ve ark'ının (130) çalışmasında otoimmün hemolitik anemi sıklığı %8 bildirilmiştir. Jeffries ve ark'ının (131) çok uluslu çalışmasında 912 SLE hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada otoimmün hemolitik anemi varlığının renal tutulum oranını arttırdığı ifade edilmiştir. Otoimmün hemolitik anemi sıklığı ise %8,3 bildirilmiştir. Bu oranlar çalışmamızla örtüşmekteydi. Ancak daha yüksek oranlar bildiren çalışmalar da bulunmaktaydı. Beyan ve ark'ının (127) çalışmasında otoimmün hemolitik anemi sıklığı %27,8 bildirilmiştir.

Sistemik lupus eritematozis hastalarında otoimmün hemolitik anemi oranı sıklıkla abartılmaktadır. Bunun en büyük nedeni ise anemi tanımındaki belirsizliklerdir. Hastaların yaklaşık %18-65'inde gerçek bir hemoliz olmadan Coombs testi pozitifleşmektedir. Bu nedenle otoimmün hemolitik anemi sıklığı olduğundan daha fazla bildirilmiş olabilir (132). Çalışmamızda ise sadece Coombs ve Hb seviyesi dikkate alınmamış, hemoliz bulguları da otoimmün hemolitik anemi tanısında incelenmiştir.

Gormezano ve ark'ının (133) çalışmasında bulgularımızdan farklı olarak otoimmün hemolitik anemi için daha düşük oranlar bildirilmiştir. Yetişkin ve çocuk hastaların karşılaştırılmasını amaçlayan bu çalışmada yetişkinlerde otoimmün hemolitik anemi sıklığı 1830 SLE hastasında %3 bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada sadece tanı anındaki otoimmün hemolitik anemi dikkate alınmıştır.

Çalışmamızda ayrıca otoimmün hemolitik anemi izlenen hastalarda lenfopeni sıklığının daha yüksek olduğu görüldü. Domiciano ve ark'ının (129) çalışmasında ise otoimmün hemolitik anemi olan ve olmayan hastalar arasında lenfopeni sıklığı benzer bulunurken, trombositopeni ve lökopeni sıklığı otoimmün hemolitik anemisi olanlarda daha yüksek oranlarda izlenmiştir. Bu farklılıkta çalışmaların farklı etnik kökenlerde (Brezilya & Trükiye) yapılması etkili olmuş olabilir.

Otoimmün hemolitik anemi gelişiminde eritrositlerin oto-antikorlar ile hasar görmesine bağlanmıştır. Genellikle sıcak tip IgG yapısındaki antikorlar sorumlu tutulmasına rağmen, anti-eritrosit antikorlarının spesifik hedefleri tam olarak bilinmemektedir. Diğer bir olası mekanizma ise kompleman aktivasyonunun neden olduğu hücresel lizistir (134,135).

Beyaz kan hücrelerinde izlenen anormallikler anemide olduğu SLE hastalarında yaygın izlenmektedir. Beyaz kan hücrelerinde izlenen anormallikler enfeksiyon gibi morbidite ve mortalite üzerinde etkisi mevcuttur (136). Çalışmamızda lenfopeni sıklığı %34,4, lökopeni

sıklığı %13,9, nötroponi sıklığı ise %5,7 izlenmiştir. Sadece sitopenisi olan hastalar dikkate alındığında ise bu oranlar sırasıyla %70, %28,3 ve %11,7 şeklinde idi.

Dias ve ark'nın (136) çalışmasında 124 SLE hastası değerlendirilmiştir. Lökopeni, lenfopeni ve nötroponi sıklıkları sırasıyla %12, %41,1 ve %4,8 bildirilmiştir. Bu oranlar çalışmamızla yakından örtüşmekteydi. Bu oranların aksine daha farklı sonuçlar bildiren çalışmalar da bulunmaktaydı. Beyan ve ark'nın (127) çalışmasında 115 SLE hastasında lenfopeni sıklığı %81,7, lökopeni sıklığı %57, nötroponi sıklığı ise %20 bildirilmiştir. Bu çalışmada lenfopeni, lökopeni ve nötroponi oranlarının çalışmamızdan yüksek bildirilmesinde sitopeni tanısı için farklı eşik değerlerin kullanılması ve hastalık şiddeti daha yüksek hastaların dahil edilmesi olabilir. Ayrıca bu çalışmada kadın erkek oranı 85/20 iken bizim çalışmamızda 112/10 idi. Ek olarak bizim çalışmamızda SLE tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirilirken, Beyan ve ark'nın (127) çalışmasında yeni tanılı 115 SLE hastası değerlendirilmiştir. Bu nedenle beyaz kan hücreleri ile ilişkili sitopeni oranlarında farklılık izlenmiş olabilir.

Beyaz kan hücreleri ile ilişkili sitopeni sıklıkları literatürde oldukça farklılık göstermektedir. Bu farklılıkta çeşitli faktörler etkili olabilir. Carli ve ark'ı (137) tarafından yapılan derlemede nötroponi sıklığının %20-40 arasında değiştiği ancak çalışmalar arasında nötroponi tanısında kullanılan eşik değerlerin farklı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca tanı anındaki oranları daha farklı olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca tek ölçümle karar verilen çalışmalarda daha yüksek oranlar bildirilirken, en az iki ölçümde belirlenen sitopeni sıklıklarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Rivero ve ark'nın (138) çalışmasında da daha çok aktif hastalığı olan SLE vakaları değerlendirilmiş ve lenfopeni sıklığı %93 bildirilmiştir. Çalışmada yüksek oranların bildirilmesinde hastalık şiddeti yüksek vakaların olması etkili olmuş olabilir. Bu nedenle SLE hastalarında beyaz küre sayısındaki anormallikler hakkındaki sonuçların yorumlanmasında standart eşik değerlerin kullanılması, hastalık aktivitesinin tariflenmesi, hastaların tedavi altın olup olmadıklarına dikkat edilmelidir.

Trombositopeni SLE hastalarının ilk bulgusu olabilir. Bununla birlikte trombositopeni SLE hastalarında çoğu durumda hafif seyirli olmasına rağmen kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle SLE hastalarında trombositopeninin tanınması ve tedavisi önemlidir. Çalışmamızda hastaların sadece %5,7'sinde trombositopeni izlenmişti. Aleem ve ark'nın (125) 624 SLE hastasını incelediği çalışmada trombositopeni sıklığı tanı anında %10,9 bildirilmiştir. Ortalama dokuz yıllık hasta takip süresi sonrasında ise trombositopeni sıklığının %4,8 olduğu bildirilmiştir. Bu oran çalışmamızın sonuçlarıyla örtüşmekteydi.

Çalışmamız sonuçlarının aksine daha yüksek oranlar bildiren çalışmalar da bulunmaktaydı. Ancak bu çalışmaların çoğu tanı anındaki trombositopeni sıklıklarını değerlendirmişti. Costa-Pires ve ark'ının (139) oldukça yakın zamanda yaptıkları çalışmada 707 SLE hastasında trombositopeni sıklığının %22,9 olduğu bildirilmiştir. Çalışmada hastalar median 19 yıl takip edilmiş, sadece hastaların %3,7'sinde majör kanama izlenmiştir. Bununla birlikte şiddetli trombositopeninin prognoz ile ilişkili olabileceği, şiddetli trombositopeni olan hastalarda kanamadan bağımsız olarak ölüm riskinin daha yüksek olduğu ifade edilmiştir. Trombositopeninin kötü prognoz ve mortaliteyle ilişkili olduğu başka çalışmalarda da bildirilmiştir (140). Beyan ve ark'ının (127) çalışmasında trombositopeni sıklığı %40 bildirilmiştir. Ayrıca bazı çalışmalarda sadece şiddetli trombositopeninin ($<20 \times 10^9/L$) dikkate alınması bazı çalışmalarda ise trombositopeni tanısında hafif trombositopeninin ($<150 \times 10^9/L$) dikkate alınması farklı oranların bildirilmesine neden olmuş olabilir (140).

Trombositopeni SLE hastalarında sıklıkla hafif şiddetlidir. Bununla birlikte şiddetli trombositopeni hastalarında majör kanamalar izlenebilmektedir. Jung ve ark'ının (141) çalışmasında trombositopenisi olan 230 SLE hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada şiddetli trombositopenisi olanlarda kanama komplikasyonları ve ölüm riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca tedavi ile trombositopenisi remisyona giren hastalarda sağ kalımın daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu nedenle trombositopeninin tanınması ve tedavi edilmesi prognoz üzerinde olumlu etkiye sahip olabilir.

Trombositopeni gelişiminde SLE hastalarında platelet membranındaki antijenik glikoproteinleri hedefleyen oto-antikorlar suçlanmaktadır (142). Ayrıca T lenfosit yüzeyindeki CD40 ligandına karşı gelişen otoantikroların trombositopeni sürecine katkı sağladığı düşünülmektedir (143)

Sistemik lupus eritematozis kadın cinsiyeti daha sık etkilemektedir (2). Çalışmamızın bulguları da bu yöndeydi. Ancak çalışmamızda sitopeni sıklıkları cinsiyetler arasında farklılık göstermesine rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu durum özellikle SLE'nin erkek hastalarda daha az görülmesine bağlı olabilir. Çalışmamızda tüm hastalar içerisinde sadece 10 erkek, sitopenisi olanlarda ise sadece 2 erkek hastanın olması sonuçlarımızı sınırlandırmıştır.

Çalışmamızda anemisi olan hastalarda lenfopeni ve lökopeni, otoimmün hemolitik anemisi olanlarda ise lenfopeninin daha sık görüldüğü izlendi. Bulgularımız SLE hastalarında sitopenilerin birarada görülebileceğine, özellikle otoimmün anemilerde diğer sitopenilerin

daha yaygın izlenebileceği yönündeydi. Hastalarda hematolojik anormalliklerin birlikte görülme eğiliminde olduğu daha önce bildirilmiştir (144). Otoimmün hemolitik anemi ve lenfopeni gelişimi ne aracılık eden mekanizmaların ortak olması bu birliktelikte önemli bir neden olabilir. Artım-Esen ve ark'ının (145) ülkemizde yakın zaman önce yaptığı çalışmada 852 SLE hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada hastaların %10,9'unda otoimmün hemolitik anemi olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada aneminin eşlik ettiği SLE hastalarında lökopeni sıklığı daha yüksek izlenmiştir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttu. Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının kısmen az olduğu söylenebilir. Ancak 122 hasta sitopeni sıklıklarının değerlendirilmesi için yeterliydi. Çalışmamız retrospektif dizaynda tanımlayıcı-kesitsel bir çalışmaydı. Bu nedenle neden-sonuç ilişkisinin değerlendirilebileceği bir çalışmada dizaynda değildi. Prospektif dizayndaki çalışmalarla SLE hastalarında sitopeni sıklıklarının tanı ve takip sırasındaki değişimi, konvansiyonel SLE tedavilerinin sitopeniler üzerindeki etkisi değerlendirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hematolojik anormallikler SLE hastalarında yaygın izlenmektedir. Çalışmamızda 122 SLE hastasının %49,2'sinde sitopeni izlenmişti. En sık izlenen sitopenilerin başında anemi gelmektedir (%36,9). Bunu lenfopeni (%34,4), lökopeni (%13,9), nütropeni (%5,7) ve trombositopeni (%5,7) izlemektedir. En sık izlenen anemi nedenleri ise kronik hastalık anemisi (%13,1), immün hemolitik anemi (%11,5) ve demir eksikliği anemisiydi (%11,5). Ek olarak otoimmün hemolitik anemisi olanlarda lenfopeni sıklığı, anemisi olanlarda ise lenfopeni ve lökopeni sıklığının daha yüksek olduğu izlenmiştir.

Sitopenilerin sıklıkla spesifik tedavileri olmamasına rağmen, hastalık aktivitesi ve prognozuyla ilişkili olduğu daha önce ifade edilmiştir. Bu nedenle SLE hastalarında oldukça yaygın izlenen ve hatta tanı anında ilk ve tek bulgu olabilen sitopenilerin tanınması hem

hastalığın ekren tanısı hem de sitopenilerin tedavisi için önemlidir. Sitopenilerin erken tanı ve tedavisiyle komplikasyonlar engellenebilir, hastaların morbidite ve mortalitesi azaltılarak sağ kalımı uzatılabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019;96:1-13.
2. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(8):799-814.
3. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun.* 2014; 48-49:10-3.

4. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J.* 2013;7:87-95.
5. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev.* 2013;12(7):784-91.
6. Shaikh MF, Jordan N, D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *Clin Med (Lond).* 2017;17(1):78-83.
7. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, et al. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002–2004: The Georgia Lupus Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:357–6.
8. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. *Arthritis Rheum.* 2013;65:753–63.
9. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan lupus epidemiology and surveillance program: incidence and prevalence of SLE in southeastern Michigan. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:369–78.
10. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2014;384(9957):1878-1888.
11. Guerra SG, Vyse TJ, Cunninghame Graham DS. The genetics of lupus: a functional perspective. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: 211–23.
12. Shao WH, Cohen PL. Disturbances of apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 202–09.
13. Yamaguchi H, Takagi J, Miyamae T, et al. Milk fat globule EGF factor 8 in the serum of human patients of systemic lupus erythematosus. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 1300–07.
14. Dörner T, Giesecke C, Lipsky PE. Mechanisms of B cell autoimmunity in SLE. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 243–54.

15. Blair PA, Noreña LY, Flores-Borja F, et al. CD19(+)/CD24(hi) CD38(hi) B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic lupus erythematosus patients. *Immunity* 2010; 32: 129–40.
16. Moulton VR, Tsokos GC. Abnormalities of T cell signaling in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 207–16.
17. Jacob N, Stohl W. Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 228–38.
18. Smith BJ. Systemic Lupus Erythematosus: A Complex, but Recognizable and Treatable Disease. *Physician Assist Clin* [Internet]. 2021;6(1):61–73.
19. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus in the United Kingdom 1999–2012. *Rheumatology*. 2016;55:854–60.
20. Rees F, Doherty M, Grainge M, et al. Burden of comorbidity in systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. *Arthritis Care Res*. 2016;68:819–27.
21. Hejazi EZ, Werth VP. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):135-46.
22. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):365-81.
23. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(25):423-432.
24. Hasan T, Nyberg F, Stephansson E, Puska P, Häkkinen M, Sarna S, Ros AM, Ranki A. Photosensitivity in lupus erythematosus, UV photoprovoation results compared with history of photosensitivity and clinical findings. *Br J Dermatol*. 1997;136(5):699-705.
25. Sanders CJ, Van Weelden H, Kazzaz GA, et al. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol*. 2003; 149:131–7 .
26. Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. Environment and lupus-related diseases. *Lupus*. 2012;21(3):241-50.
27. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res*. 1995;8(3):137-45.

28. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):495-506.
29. Budhram A, Chu R, Rusta-Sallehy S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2014;23(11):1156-63.
30. Lins CF, Santiago MB. Ultrasound evaluation of joints in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Eur Radiol*. 2015;25(9):2688-92.
31. Zollars ES, Hyer M, Wolf B, Chapin R. Measuring lupus arthritis activity using contrasted high-field MRI. Associations with clinical measures of disease activity and novel patterns of disease. *Lupus Sci Med*. 2018;5(1):e000264.
32. Wolfe F, Petri M, Alarcón GS, Goldman J, Chakravarty EF, Katz RS, Karlson EW. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE), and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol*. 2009;36(1):82-8.
33. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, Wallace DJ, Weisman MH, Holliday SL, Sampedro M, Padilla PA, Brey RL. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2032-8.
34. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. LUPus in MInority populations: NATURE vs nurture. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002;11(3):152-60.
35. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 2550–57.
36. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1563-9.
37. Wakasugi D, Gono T, Kawaguchi Y, et al. Frequency of class III and IV nephritis in systemic lupus erythematosus without clinical renal involvement: an analysis of predictive measures. *J Rheumatol*. 2012;39(1):79-85.
38. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, Haas M, Parekh H, Petri M, Fine DM. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol*. 2007;34(2):332-5.

39. Christopher-Stine L, Petri M, Astor BC, Fine D. Urine protein-to-creatinine ratio is a reliable measure of proteinuria in lupus nephritis. *J Rheumatol*. 2004;31(8):1557-9.
40. Olson SW, Lee JJ, Prince LK, Baker TP, Papadopoulos P, Edison J, Abbott KC. Elevated subclinical double-stranded DNA antibodies and future proliferative lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(10):1702-8.
41. Orbai A-M, Truedsson L, Sturfelt G, et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(1):42-9.
42. Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, Magder L, Petri M. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus*. 2011;20(12):1267-74.
43. Stojan G, Petri M. Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(8):873-7.
44. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65(2):521-30.
45. Shea-Simonds P, Cairns TD, Roufosse C, Cook T, Vyse TJ. Lupus podocytopathy. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(12):1616-8.
46. Descombes E, Droz D, Drouet L, Grünfeld JP, Lesavre P. Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(5):355-68.
47. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsänoja R, Auvinen A. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum*. 2001;45(5):419-23.
48. 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(8):2677-86.
49. Sibbitt WL Jr, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(10):2026-38.
50. Birnbaum J, Petri M, Thompson R, Izbudak I, Kerr D. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3378-87.

51. Miller DH, Buchanan N, Barker G, Morrissey SP, Kendall BE, Rudge P, Khamashta M, Hughes GR, McDonald WI. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging of the central nervous system in systemic lupus erythematosus. *J Neurol*. 1992;239(8):460-4.
52. Sibbitt WL Jr, Brooks WM, Haseler LJ, et al. Spin-spin relaxation of brain tissues in systemic lupus erythematosus. A method for increasing the sensitivity of magnetic resonance imaging for neuropsychiatric lupus. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):810-8.
53. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med*. 1995;99(2):153-63.
54. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000078.
55. Katsanis E, Hsu E, Luke KH et al. . Systemic lupus erythematosus and sickle hemoglobinopathies: a report of two cases and review of the literature. *Am J Hematol* 1987;25:211–14.
56. Arenas M, Abad A, Valverde V et al. . Selective inhibition of granulopoiesis with severe neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992;35:979–80.
57. Martinez-Banos D, Crispin JC, Lazo-Langner A et al. . Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:994–8.
58. Sugimoto T, Soumura M, Tanaka Y et al. . Early morning neutropenia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2006;16:267–8.
59. Kondo H, Date Y, Sakai Y et al. . Effective simultaneous rhG-CSF and methylprednisolone “pulse” therapy in agranulocytosis associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hematol* 1994;46:157–8.
60. Euler HH, Harten P, Zeuner RA et al. . Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with systemic lupus erythematosus associated neutropenia and refractory infections. *J Rheumatol* 1997;24:2153–7.
61. Bhuyan UN, Malaviya AN. Deficiency of T cells in blood and tissues and severity of infections in systemic lupus erythematosus. *Indian J Med Res* 1978;67:269–78.

62. Laurence J, Wong JE, Nachman R. The cellular hematology of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, ed. Systemic Lupus erythematosus. 2nd edn New York: Churchill Livingstone, 1992:771–806.
63. Massardo L, Metz C, Pardo E et al. . Autoantibodies against galectin-8: their specificity, association with lymphopenia in systemic lupus erythematosus and detection in rheumatoid arthritis and acute inflammation. *Lupus* 2009;18:539–46.
64. Chen W, Lin J. Lymphopenia relating to T-lymphocyte apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2011;30:1515–16.
65. Keser G, Sequeira J, Khamashta MA et al. . Anti-Ro and lymphopenia in SLE. *Lupus* 1993;2:63.
66. Emlen W, Niebur J, Kadera R. Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1994;152:3685–92.
67. Amasaki Y, Kobayashi S, Takeda T et al. . Up-regulated expression of Fas antigen (CD95) by peripheral naive and memory T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a possible mechanism for lymphopenia. *Clin Exp Immunol* 1995;99:245–5.
68. Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1991;80:605–12.
69. Rivero SJ, Diaz-Jouanen E, Alarcon-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis Rheum* 1978;21:295–305.
70. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT et al. . Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1833–8.
71. Kapouzas GA. Hematological and Lymphoid Abnormalities in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. DUBOIS' Lupus erythmatosus and Related Syndomes. 8th edn Philadelphia: Elsevier, 2013:426–3.
72. Howe SE, Lynch DM. Platelet antibody binding in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;14:482–6.

73. Drenkard C, Villa AR, Alarcon-Segovia D et al. . Influence of the antiphospholipid syndrome in the survival of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994;21:1067–72.
74. Michel M, Chanet V, Dechartres A et al. . The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood* 2009;114:3167–72.
75. Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2297–307.
76. Mestanza-Peralta M, Ariza-Ariza R, Cardiel MH et al. . Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:867–70.
77. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD. The significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983;26:1181–6.
78. Arnal C, Piette JC, Leone J et al. . Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol* 2002;29:75–83.
79. Agnello V, Pariser K, Gell J et al. . Preliminary observations on danazol therapy of systemic lupus erythematosus: effects on DNA antibodies, thrombocytopenia and complement. *J Rheumatol* 1983;10:682–7.
80. Lateef A, Lahiri M, Teng GG et al. . Use of rituximab in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Singapore experience. *Lupus* 2010;19:765–70.
81. Feinglass S, Deodhar A. Treatment of lupus-induced thrombocytopenia with recombinant human interleukin-11. *Arthritis Rheum* 2001;44:170–5.
82. Alarcon-Segovia D. Splenectomy has a limited role in the management of lupus with thrombocytopenia. *J Rheumatol* 2002;29:1–2.
83. Costallat GL, Appenzeller S, Costallat LT. Evans syndrome and systemic lupus erythematosus: clinical presentation and outcome. *Joint Bone Spine* 2012;79:362–4.
84. Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 1988;23:380–4.

85. Zheng T, Chunlei L, Zhen W et al. . Clinical-pathological features and prognosis of thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with lupus nephritis. *Am J Med Sci* 2009;338:343–7.
86. Aziz AR, Mohammadian Y, Ruby C et al. . Systemic lupus erythematosus presenting with pancytopenia due to bone marrow myelofibrosis in a 22-year-old male. *Clin Adv Hematol Oncol* 2004;2:467–9.
87. Wanitpongpun C, Teawtrakul N, Mahakkanukrauh A et al. . Bone marrow abnormalities in systemic lupus erythematosus with peripheral cytopenia. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:825–9.
88. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 1982;25:1271–7.
89. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheumatol* 1997;40:1725.
90. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2012;64(8):2677–86.
91. Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas D, et al. Developing and Refining New Candidate Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Classification: An International Collaboration. *Arthritis Care Res.* 2018; 70: 571–581.
92. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-1412.
93. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(9):1400–12.
94. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):14-25.
95. Qian J, Li M, Zhao J, et al. Inflammation in SLE-PAH: good news or not? *Ann Rheum Dis* 2019;78:e135.

96. Sun F, Lei Y, Wu W, et al. Two distinct clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension secondary to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:148–50.
97. Winau L, Hinojar Baydes R, Braner A, et al. High-Sensitive troponin is associated with subclinical imaging biosignature of inflammatory cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1590–8.
98. Burkard T, Trendelenburg M, Daikeler T, et al. The heart in systemic lupus erythematosus - A comprehensive approach by cardiovascular magnetic resonance tomography. *PLoS One* 2018;13:e0202105.
99. Tselios K, Deeb M, Gladman DD, et al. Antimalarial-induced cardiomyopathy: a systematic review of the literature. *Lupus* 2018;27:591–9.
100. Maidhof W, Hilas O. Lupus: an overview of the disease and management options. *P T*. 2012;37(4):240-249.
101. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus—the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2015;2:e000066.
102. Ruiz-Irastorza G, Garcia M, Espinosa G, et al. First month prednisone dose predicts prednisone burden during the following 11 months: an observational study from the RELES cohort. *Lupus Sci Med*. 2016;3:e000153.
103. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2121–31.
104. Houssiau FA, D’Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2083–9.
105. 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;69:20–8.
106. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918–30.

107. Navarra SV. Guzmán RM. Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721–31.
108. Khamashta M. Merrill JT. Werth VP, et al. Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1909–16.
109. Rovin BH. Furie R. Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1215–26.
110. Merrill JT. Neuwelt CM. Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase ii/iii systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:222–33.
111. Leandro MJ. Cambridge G. Edwards JC. Ehrenstein MR. Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology*. 2005;44:1542–5.
112. Smith KGC. Jones RB. Burns SM. Jayne DRW. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: remission, relapse and re-treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2970–82.
113. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:39–52.
114. Mok CC, Chan KH, Ho LY, et al. Safety and immune response of a live-attenuated herpes zoster vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1663–8.
115. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus: Table 1. *Rheumatology* 2016;63 (Suppl 1:kew340).

116. Kostopoulou M, Nikolopoulos D, Parodis I, et al. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: recent data on epidemiology, risk factors and prevention. *Curr Vasc Pharmacol* 2020;18:549–65.
117. Tselios K, Gladman DD, Su J, et al. Impact of the new American College of Cardiology/ American heart association definition of hypertension on atherosclerotic vascular events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2020;79:612–7.
118. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127–248.
119. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–104.
120. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 update of the joint European League against rheumatism and European renal Association-European dialysis and transplant association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:713–23.
121. Lai C-H, Lai W-W, Chiou M-J, et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: an 11-year nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1350–6.
122. Ladouceur A, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, et al. Malignancies in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2019;31:678–81.
123. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L, et al. Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment. *Ann Rheum Dis* 2014;73:138–42.
124. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, et al. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis* 2017;76:2009–16.
125. Aleem A, Al Arfaj AS, khalil N, Alarfaj H. Haematological abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port.* 2014;39(3):236-41.
126. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(3):217-22.

127. Beyan E, Beyan C, Turan M. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. *Hematology*. 2007;12(3):257-61.
128. Schur P H, Berliner N. Hematological manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. USA: Up To Date; 2012.
129. Domiciano DS, Shinjo SK. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia. *Clin Rheumatol*. 2010;29(12):1427-31.
130. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(4):217-30.
131. Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, et al. Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus*. 2008;17(8):739-743.
132. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):144-148.
133. Gormezano NW, Kern D, Pereira OL, et al. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: differences between pediatric and adult patients. *Lupus*. 2017;26(4):426-430.
134. Leddy JP, Falany JL, Kissel GE, Passador ST, Rosenfeld SI. Erythrocyte membrane proteins reactive with human (warm-reacting) anti-red cell autoantibodies. *J Clin Invest*. 1993; 91:1672–1680.
135. Richaud-Patin Y, Perez-Romano B, Carrillo-Maravilla E, et al. Deficiency of red cell bound CD55 and CD59 in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol Lett*. 2003; 88:95–99.
136. Dias AM, do Couto MC, Duarte CC, Inês LP, Malcata AB. White blood cell count abnormalities and infections in one-year follow-up of 124 patients with SLE. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 103-107.
137. Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact--A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):190-4.

138. Rivero SJ, Diaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978;21(3):295-305.
139. Costa Pires T, Caparrós-Ruiz R, Gaspar P, Isenberg DA. Prevalence and outcome of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: single-centre cohort analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):601-605.
140. Galanopoulos N, Christoforidou A, Bezirgiannidou Z. Lupus thrombocytopenia: pathogenesis and therapeutic implications. *Mediterr J Rheumatol*. 2017;28(1):20-26.
141. Jung JH, Soh MS, Ahn YH, et al. Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Manifestations, Treatment, and Prognosis in 230 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(6):e2818.
142. Ziakas P D, Routsias J G, Giannouli S, Tasidou A, Tzioufas A G, Voulgarelis M. Suspects in the tale of lupus-associated thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol* 2006;145:71–80.
143. Nakamura M, Tanaka Y, Satoh T, Kawai M, Hirakata M, Kaburaki J, et al. Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia but not thromboembolism. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:150–6.
144. González-Naranjo LA, Betancur OM, et al. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):675-83.
145. Artım-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, et al. Autoimmune haemolytic anaemia and thrombocytopenia in a single-centre cohort of patients with systemic lupus erythematosus from Turkey: clinical associations and effect on disease damage and survival. *Lupus*. 2019;28(12):1480-1487.

