

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS'TA
BÖBREK TUTULUŞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Figen YARGUCU ZİHNİ

İZMİR-2011

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS'TA
BÖBREK TUTULUŞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Figen YARGUCU ZİHNİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Fahrettin OKSEL

İZMİR-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam ve tez danışmanım *Sayın Prof. Dr. Fahrettin Oksele*'e bu çalışmanın her aşamasındaki eşsiz katkıları ve tüm eğitimin boyunca esirgemediği rehberliğinden dolayı en içten teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek'e vermiş olduğu destek ve anlayışı için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın gerçekleşmesi için çok sayıda olguyu kısa zamanda değerlendirerek görüşlerini benimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Ahmet Işık, Prof. Dr. Ayhan Doğukan, Prof. Dr. Eker Doğanavşargil, Prof. Dr. Ercan Ok, Uzm. Dr. Gonca Karabulut, Prof. Dr. Hüseyin Töz, Doç. Dr. Kenan Aksu, Prof. Dr. Mehmet Özkahya, Uzm. Dr. Meltem Seziş, Prof. Dr. Saime Paydaş, Prof. Dr. Süleyman Özbek ve Prof. Dr. Yasemin Kabasakal'a, değerli vakitlerini ayırdıkları ve bu çalışmanın ortaya çıkmasındaki önemli katkıları için şükran ve saygılarımı sunarım.

Yan dal eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Romatoloji Bilim Dalı'nın değerli üyeleri Sayın Prof. Dr. Yasemin Kabasakal, Prof. Dr. Gökhan Keser, Doç. Dr. Kenan Aksu ve Yrd. Doç. Dr. Vedat İnal, Uzm. Dr. Hayriye Koçanaoğulları ve Uzm. Dr. Gonca Karabulut'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım arkadaşlarıma ve tüm servis ve poliklinik çalışanlarımıza teşekkür ederim.

Dr. Figen Yargucu

ÖZET

Sistemik lupus eritematozus (SLE), tüm organ ve sistemleri etkileyerek çok çeşitli klinik bulgulara yol açabilen, hücre çekirdeğinin değişik komponentlerine karşı otoantikörlerin oluşması ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Renal tutulum hastaneye yatış ve morbiditenin majör sebeplerinden biridir. Lupus nefritinde (LN), klinik bulgular oldukça değişkendir. Klinik bulgular ile histolojik alt tipler arasında çeşitli korelasyonlar tanımlanmış olmakla birlikte klinik prezentasyon altta yatan histolojik tipi tahmin etmeye yardımcı olmadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada SLE'li olgularda klinik renal hastalık bulgularının böbrek tutuluşunun histopatolojik tipini öngörmedeki etkisinin araştırılması ve böbrek biyopsi endikasyonlarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

SLE tanısı bilinen olgularda “lupus nefriti” ön tanısıyla kliniğimizde yapılmış böbrek biyopsileri retrospektif olarak saptanmış ve biyopsi dönemindeki klinik ve laboratuvar özellikleri ile birer olgu sunumu haline getirilmiştir. Ardından SLE nefriti konusunda tecrübeli romatolog ve nefrologlardan oluşan toplam 10 kişilik klinisyen grubundan olguları değerlendirerek böbrek biyopsi sonucunu tahmin etmeleri, biyopsi endikasyonu ve tedavi konusunda görüşleri belirtmeleri istenmiştir.

Çalışmamızda 222 farklı hastaya (198 kadın/24 erkek) ait toplam 241 böbrek biyopsisi her biri ayrı birer olgu olarak ele alınmıştır. Bu olguların %77,6'sında (n=187) böbrek biyopsisi öncesinde en az bir klinik renal hastalık (KRH) bulgusu varken, %22,4'ünde (n=54) herhangi bir KRH bulgusu olmadığı görülmüştür. Renal anormallik olarak olguların %37,6'sında non-nefrotik (0,5-3 gr/gün), %22,2'sinde nefrotik (≥ 3 gr/gün) proteinüri, %56,1'inde mikroskobik hematüri, %23,2'sinde değişik derecelerde böbrek yetmezliği ve %12,6'sında (n=28/221) silendirüri olduğu görülmüştür. Histopatolojik sonuçların %58,1'i (n=140) grup-2 (proliferatif), %29'u (n=70) grup-1 (normal/mezengial), %7,1'i (n=17) grup-

3 (membranöz) ve %5,8'i (n=14) grup-4 (diğer) olarak değerlendirilmiştir. Hematüri, proteinüri ya da böbrek yetmezliği olanların çoğunun (sırasıyla %78,3, %84,6 ve %82,1) immunsupresif tedavi (İST) gerektiren histopatolojik biyopsi sonucuna (proliferatif ve/veya membranöz) sahip oldukları, KRH bulgusu olmayanların çoğununa (%74,1) İST gerektirmeyen (normal/mezengial+diğer) bir histopatolojik sonuca sahip oldukları görölmüştür.

Klinisyenlerin olgular üzerinden yaptıkları yorumlar incelendiğinde kendi içlerinde hem romatologların hem de nefrologların, hangi olgulara İST gerekip hangilerine gerekmediği konusundaki görüşlerinin uyumlu olmadığı görölmüştür. Klinisyenlerin çalışma kapsamında verilenler dışında çeşitli ek tetkikler istedikleri ancak ek tetkik istedikleri olguları da istemedikleri ile benzer oranlarda doğru tahmin edebildikleri görölmüştür. Olguların %58,9'unda biyopsiyi gerekli gördükleri ve biyopsi istenmesinin en önemli nedenlerden birinin İST başlanmasına histopatolojik dayanak oluşturmak olduğu anlaşılmıştır. Histopatolojik tanıya ilişkin tahminlerinde proliferatif oranını (%39) literatürde bildirilenden daha düşük, normal/mezengial oranını (%40,5) ise daha yüksek öngördükleri saptanmıştır. Proliferatif olgular için en çok tercih edilen İST'nin (steroidle kombine olarak) siklofosfamid olduğu bunu azathioprinin izlediği görölmüştür. Membranöz olgularda da genel eğilimin yalnızca steroidle kalmayıp başta siklofosfamid olmak üzere İST ile kombinasyon olduğu anlaşılmıştır. Klinisyenlerin normal/mezengial ya da proliferatif gibi uç vakaları daha iyi tahmin ettikleri ara olgularda ise zorlandıkları anlaşılmıştır. Klinik tanının duyarlılığının ortalama %65 (46-78), seçiciliğinin %76 (65-91), pozitif prediktif değerinin %85 (80-91), negatif prediktif değerinin %54 (47-62), doğruluk oranınınsa %69 (61-74) olduğu hesaplanmıştır. Klinisyenlerin İST önerme oranı ile proteinüri ile arasında pozitif yönde, KRH olmaması ile negatif yönde iyi derecede, böbrek yetmezliği ve anti-dsDNA pozitifliğiyle pozitif yönde orta derecede ilişki olduğu görölmüştür. Hipertansiyon, silendirüri ve hematürinin klinisyenlerin İST kararını etkilemediği görölmüştür.

Klinik renal hastalık bulgusu olmayan toplam 54 olgu mevcuttur. Bunların yaklaşık %74'ünde biyopsi sonucunun normal ya da mezengial, %22,3'ünde ise proliferatif ve/veya membranöz olduğu görülmüştür. Bu olgularda, nefrologların %8,6 oranında, romatologlarınsa %21,2 oranında böbrek biyopsisi önerdikleri görülmüştür. KRH bulgusu olmayan grupta İST gerektirmeyen (%75,9) olguların oranı KRH bulgusu olan gruba göre (%22,5) anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0,001$).

İST gerektiği aşikâr olan olgular kadar, olmayan olgularda da biyopsi kararı vermekten kaçınılmaması gerektiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak klinisyenler, salt klinik bulgulara dayanarak böbrek tutulumunun uç noktalarını (normal-mezengial ya da proliferatif) iyi öngörebilmekte fakat aradaki durumlarda ise yanılma oranları artmaktadır. Yalnızca kliniğe dayalı tanının negatif prediktif değerinin %54 olduğu da göz önüne alınırsa klinisyenlerin kendi kanılarına göre değil, böbrek biyopsisi sonuçlarına göre hareket etmeleri daha uygun olacaktır.

Hiçbir KRH bulgusu olmayan olgularda genel olarak böbrek biyopsisi uygun bulunmamakla birlikte çalışmamızda olguların %22,3'ünde proliferatif tutulumla rastlanmıştır. Klinisyenlerin KRH bulgusu olmayan olguların üçte birinde İST endikasyonu konusunda yanlış yargıya vardıkları da anlaşılmaktadır. Bu nedenle KRH bulgusu olmayan olgular arasında proliferatif değişiklikler için yüksek riskli olanların ayırt edilmesini sağlayacak ve renal anormallik olmasa bile biyopsi yapılmasına dayanak oluşturacak klinik ya da laboratuvar belirteçlere ihtiyaç vardır.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar.....	xi
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Sistemik Lupus Eritematozus	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Patogenez.....	2
2.1.4.Klinik Bulgular	4
2.1.4.1. Dermatolojik Bulgular.....	4
2.1.4.2. Lokomotor Sistem Bulguları	5
2.1.4.3. Sinir Sistemi Tutuluşu	6
2.1.4.4. Kardiyovasküler Sistem Tutuluşu	7
2.1.4.5. Solunum Sistemi Tutuluşu	8
2.1.4.6. Lenf Nodu ve Dalak tutuluşu	8
2.1.4.7. Hematolojik tutuluş	8
2.1.4.8. Karaciğer ve Gastrointestinal Sistem Tutuluşu	9
2.1.4.9. Göz Tutuluşu	10
2.1.4.10. Böbrek tutuluşu	10
2.1.5. Tanı Sınıflama ve Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	10
2.1.6. Tedavi	12
2.2. Lupus Nefriti	13
2.2.1. Biyopsi Endikasyonları	14
2.2.2. Böbrek Biyopsi Örneğinin Değerlendirilmesi ve Yorumlanması	15
2.2.3. İmmünopatoloji	16
2.2.4. Sınıflama	16
2.2.5. Prognoz.....	18

GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	19
3.2. Araştırmanın Örnekleme	19
3.3. Kullanılan Gereçler	19
3.3.1. Olgu Veri Kayıt Formu	19
3.3.2. Anket Formu.....	20
3.4. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri.....	20
3.5. Yöntem	21
3.6. Verilerin Analizi ve Değerlendirme Teknikleri	22
BULGULAR	23
4.1. Olguların Temel Özelliklerine Göre Dağılımları	23
4.1.1. Epidemiyolojik ve Klinik Özellikler	23
4.1.2. Histopatolojik Özellikler	25
4.2. Histopatolojik Tanı Gruplarının Klinik Özelliklerle İlişkisi	27
4.3. Olgular Üzerinden Yapılan Değerlendirme Sonuçları	28
4.3.1. Klinisyenler Arası Uyum.....	28
4.3.2. Ek Bilgi İsteme	29
4.3.3. Biyopsi İsteme	29
4.3.4. Klinik Ön Tanıların Dağılımı	30
4.3.5. Tedavi Önerisi	30
4.4. Klinik Ön Tanıların Histopatolojik Sonuçlarla Karşılaştırması	31
4.5. Klinik Ön Tanıyı Etkileyen Faktörlerin Analizi.....	32
4.5.1. Klinik Özelliklerin Etkisi	32
4.5.2. Ek Tetkik İstenmesinin Etkisi	35
4.5.3. Biyopsi İstenmesinin Etkisi	36
4.6. Klinik Renal Hastalık Bulgusunun Olmadığı Olguların Değerlendirmesi.....	36
TARTIŞMA.....	42
SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR.....	49
EKLER	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	American College of Rheumatology
ANA	Anti-nükleer antikor
Anti-ds DNA	Anti-çift sarmal DNA antikor
BY	Böbrek yetmezliği
C3 ve C4	kompleman komponentleri
CPK	Kreatin fosfokinaz
CRP	C-reaktif protein
CRE	Kreatinin
CRT	Crithidia
DLE	Diskoid lupus eritematozus
EMG	Elektromyoneurografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FSGS	Fokal segmental glomeruloskleroz
HRCT	Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
IFN	İnterferon
IgA	İmmunglobulin A
IL	İnterlökin
ISN/RPS	International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society
İAH	İnterstisyel akciğer hastalığı
İST	İmmünyüpresif tedavi
KRH	Klinik renal hastalık
LN	Lupus nefriti
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
RF	Romatoid faktör
SFT	Solunum fonksiyon testi
SLE	Sistemik lupus eritematozus
TGF-β	Transforming growth factor β
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 4.1.2.1. Histopatolojik sonuçların dağılımı.....	26
Şekil 4.1.2.2. Biyopsi sonuçlarının dağılımı	26
Şekil 4.6.1. Klinik renal hastalık olmayan olgularda biyopsi sonuçlarının dağılımı	37
Şekil 4.6.2. Klinik renal hastalık bulgusu varlığına göre biyopsi sonuçlarının dağılımı	39

TABLÖLAR

Tablo 2.1.4.3.1. SLE’de Nöropsikiyatrik Sendromlar	7
Tablo 2.1.5.1. SLE Sınıflama Kriterleri (ACR 1997).....	11
Tablo 2.2.4.1. Lupus Nefritinin Sınıflaması: 1995 WHO ve 2004 ISN/RPS sınıflamaları	17
Tablo 4.1.1.1. Olguların temel özelliklerine göre dağılımı	24
Tablo 4.1.1.2. Biyopsi döneminde renal bulgular	25
Tablo 4.2.1. Klinik özelliklere göre histopatolojik tanı gruplarının dağılımı.....	27
Tablo 4.3.1.1. Nefrolog ve romatologların kendi içlerinde uyumlarının analizi.....	28
Tablo 4.3.4.1. Klinisyenlerin tanıya ilişkin tahminlerinin dağılımı	30
Tablo 4.4.1. Detaylı biyopsi tanılarına göre doğru tahmin oranlarının dağılımı.....	31
Tablo 4.4.2. Farklı klinisyenlerin IS gerekip gerekmemesine göre sonucu bilme oranları ve buna göre duyarlılık/seçiciliklerinin dağılımı	32
Tablo 4.5.1.1. Klinik bulguların klinik ön tanı ile ilişkisi	33
Tablo 4.5.1.2. KRH alt gruplarına göre doğru tahmin etme oranlarının ortalamalarının dağılımı.....	34
Tablo 4.5.2.1. Ek tetkik istenmesinin klinik ön tanıya etkisi	35
Tablo 4.5.3.1. Biyopsi istenmesinin klinik ön tanıya etkisi	36
Tablo 4.6.1. KRH bulgusu olan ve olmayan olguların temel özelliklerine göre karşılaştırması.....	38
Tablo 4.6.2. KRH olmayan 54 hastaya ilişkin klinik ön tanıların dağılımı.....	40
Tablo 4.6.3. KRH olan 187 hastaya ilişkin klinik ön tanıların dağılımı.....	41

GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), hemen hemen tüm organ ve sistemleri tutarak çok çeşitli klinik bulgulara yol açabilen otoimmün bir hastalıktır. Renal tutulum olguların %70'inde görülür ve hastaneye yatış ve morbiditenin majör sebeplerinden biridir (1). Lupus nefritinde (LN), klinik bulgular oldukça değişkendir. Asemptomatik idrar anormalliklerinden hızlı ilerleyen glomerulonefrite kadar değişik bulgular görülebilir (2). Klinik bulgular gibi morfolojik bulgular da oldukça çeşitlidir ve glomerulonefrit, tubulointerstisyel hastalık ya da vasküler tutuluşla seyreden histolojik değişikliklere rastlanabilir. Bu histolojik değişiklikler, çeşitli sınıflama kriterlerine göre gruplanmıştır. Klinik bulgular ile histolojik alt tipler arasında çeşitli korelasyonlar tanımlanmıştır. Örneğin daha ağır histolojik tiplerin daha ağır klinik bulgularla seyrettiği gösterilmiştir (3). Ancak bunun aksine hiçbir klinik bulgusu olmayan lupuslu olguların böbrek biyopsilerinde de ılımlı mezengial genişleme ve immün birikimler başta olmak üzere, membranöz nefropati hatta nadiren difüz LN bulgularının olabildiği de bildirilmiştir (4,5). Bu nedenle klinik tabloya bakarak renal histolojinin öngörülmesi mümkün değildir ve böbrek biyopsisi renal tutulumun kesin olarak ortaya konması ve tedavi kararı için altın standart kabul edilmektedir. Öte yandan klinisyenlerin sadece klinik bulgulara bakarak biyopsi sonuçlarını ne oranda tahmin edebildiklerine ilişkin net bir veri mevcut değildir. Benzer şekilde klinik renal hastalık (KRH) parametrelerinin klinisyenleri, biyopsi yapmaksızın, ne ölçüde doğru tanıya götürebildikleri de net olarak aydınlanmamıştır. Sonuç olarak, gerek histolojik bulgularla kliniğin uyumsuz olabilmesi, gerekse de KRH bulgularının tanısal gücünün tam olarak bilinmemesi nedeniyle LN'de böbrek biyopsisi endikasyonları tartışmalıdır. Renal anormalliklerin olmaması durumunda biyopsi yapılmaması önerildiği gibi (1,6) aksini destekleyen görüşler de mevcuttur (5,6). Bu nedenle kliniğe dayalı tanısal yaklaşımın ve tedavi kararının gücünü/geçerliliğini ortaya koyan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın birincil amacı SLE'li olgularda klinik renal hastalık bulgularının böbrek tutuluşunun histopatolojik tipini öngörmedeki etkisinin araştırılmasıdır. İkincil amaçlar kliniğe dayalı tanıya yanılığa neden olan ve bu sebeple böbrek biyopsisi yapılmasının gerekli olduğu klinik özelliklerin belirlenmesi, biyopsi yapmadan da immünyüpresif tedavi uygulanmasına karar verebilmeyi sağlayabilecek klinik özelliklerin belirlenmesidir.

GENEL BİLGİLER

2.1. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

2.1.1. Tanım

Sistemik lupus eritematozus (SLE), hücre çekirdeğinin değişik komponentlerine karşı otoantikorların oluşması ile seyreden, hemen hemen tüm organ ve sistemleri tutarak çok çeşitli klinik bulgulara yol açabilen otoimmün bir hastalıktır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalığın prevalansı, farklı coğrafi bölgelerden gelen çalışmalara göre değişmekle birlikte, genel olarak yüz binde 12,5-50 civarındadır. İnsidansı ise Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Avrupa'da yılda yüz binde 2-8 arasında değişmektedir (1). Kadın erkek oranı 9:1 olup çocuklarda ve yaşlılarda bu oran 3:1'e inmektedir (1). Afrika ve Asya kökenlilerde hastalık gelişme riski ve şiddeti beyazlara göre daha fazladır (1). Hastalık olguların %65'i 16-55 yaş arasında başlarken, %20'sinde 16 yaşından önce ve %15'inde ise 55 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (1).

2.1.3. Patogenez

SLE'nin patogenezini karmaşıktır. Doku hasarının, klinik semptomların belirmesinden yıllar önce gelişen patojenik otoantikorlar ve immunkompleksler sonucu geliştiği düşünülmektedir. Patojenik otoantikorlar, nukleosom, çift sarmal DNA, Ro, NR2, eritrositler üzerindeki band 3 ve antifosfolipidler gibi çok çeşitli antijenlere karşı gelişmiş komplemanı fikse edebilen antikorlardır ve genellikle IgG tipindedirler (7-20). Bu antikorların üretimini tetikleyen antijenler, apoptotik hücreler üzerinde oluşan bleblerden/baloncuk (nukleosomlar, Ro, La, ribonukleoprotein RNP, fosfolipidler), bakteriyel CpG DNA, viral RNA (her ikisi de innat immune sistemi uyarır) ve aktive hücrelerin membranından kaynaklanmaktadır (21-27).

Patojenik immunglobulin üretilmesi ve bunun devamının sağlanması ise immün kompleksler ve apoptotik hücrelerin temizlenmesinin azalması, B ve T lenfositlerin intrinsek hiperaktivasyonu, immünite ve inflamasyon lehine kaymış sitokin üretimi (IFN- α , IFN- γ , IL-6, IL-10 düzeylerinde artış, IL-2, TGF β düzeylerinde azalma) ve CD4+CD25+Foxp3+ regulator ve CD8+ inhibitor T hücrelerinin sayı ve fonksiyonlarındaki defektler gibi immün yanıtların düzenlenmesindeki anormalliklere dayanır. Bu anormalliklerin ortaya çıkışı uygun sayıda yatkınlık genlerinin kalıtımı, koruyucu genlerin eksikliği ve olayı başlatan çevresel faktörlerle karşılaşmaya bağlıdır. (1, 28-33)

SLE'ye genetik yatkınlık birçok geni içerir. Kompleman komponentlerindeki homozigot kusurlar en yüksek riski oluştururlar (34,35). HLA-D (özellikle DR2 ve DR3) ve HLA klas III haplotipleri de riski arttırmırlar (34, 36-43).

SLE'ye yatkınlık yapan gen varyantlarının; immün kompleksler ya da apoptotik cisimciklerin (FCGR2A, C1q) temizlenmesini, B ya da T hücrelerinin aktivasyonunu (IL-10 promotor, protein tirozin fosfataz 22 (PTPN22), programlı hücre ölümü 1 (PDCD1) ve inflamasyon ilişkili dendritik hücre aktivasyonunu (interferon regulatory factor 5- IRF5) etkilediği düşünülmektedir (44-49).

SLE'nin klinik bulgularına göre yapılan pedigrî çalışmaları da, "SLE loküsü" ile hemolitik anemi, nöropsikiyatrik hastalık ve renal hastalık arasında bağlantıları ortaya çıkarmıştır (50-53).

Cinsiyet SLE'ye yatkınlığa neden olan oldukça önemli bir faktördür. Hastalık özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür (54,55). Cinsiyetin etkisinin nasıl olduğu ise tam olarak anlaşılamamıştır. SLE'li hastalarda inaktif X kromozomu üzerinde olan ve T hücreler üzerinde CD40 ligand ekspresyonunu kontrol eden düzenleyici bölgelerin demetile olduğu ve bunun sonucu olarak da CD40L ekspresyonunun arttığı ve T ve B hücreleri arası aktivasyon sinyallerinin arttığını destekleyen çalışmalar mevcuttur (56).

Çevresel faktörlerden UV-B ışınları, EBV enfeksiyonları, östrojen maruziyeti, çeşitli ilaçlar (hidralazin, prokainamid, izoniazid, klorpromazin, metil dopa, penisilamin, minosiklin, TNF inhibitörleri, hidantoin, interferon alfa), diyet faktörlerinin (L-canavanine ve pristane içeren) hastalığa yatkınlık sağladığı ya da alevlendirdiği gösterilmiştir (26,27,57-61).

2.1.4. Klinik Bulgular

Hemen hemen tüm sistemlerin etkilendiği SLE’de, klinik bulgular oldukça çeşitlidir ve hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. En sık kas-iskelet sistemi tutuluşu (%53-95) görülür, bunu cilt ve böbrek tutuluşu izler (1).

2.1.4.1. Dermatolojik bulgular

Kutanöz lezyonlar SLE’li olguların %85’inde görülür. Lupusa özđü cilt lezyonları, akut, subakut ve kronik lezyonlar olarak gruplanabilir (62,63)

Akut Döküntüler—Kelebek döküntü

Klasik kelebek döküntü akut olarak gelişen eritemli, deriden kabarık, kaşıntılı ya da ağrılı olabilen, malar bölgede görülen bir lezyondur. Sıklıkla güneşle temasla gelişir. Günler haftalar boyu kalabilir ve genellikle hastalığın diğer inflamatuvar bulguları ile beraberdir. Diğer akut kutanöz lezyonlar jeneralize eritem ve büllöz lezyonlardır. Akut kutanöz lupus lezyonları geçici olabilir ve skar bırakmadan iyileşebilirler. (62,63)

Subakut Döküntüler

Küçük, eritematöz ve hafifçe pullanan papüller şeklinde başlayıp psoriaziform (papüloskuamöz) ya da annüler forma dönüşürler. Lezyonlar kenarları tipik olarak eritemli bazen de kabukludur. En sık omuzlar, ön kollar, boyun ve sırtın üst taraflarındadır. Yüz genelde korunur. Sıklıkla anti-Ro ve anti-La antikorları ile ilişkilidirler. (64-66)

Kronik Döküntüler

Diskoid lupus eritematöz lezyonları eritemli, hafifçe infiltrate tekil plaklar olup üzerlerinde foliküler tıkaçlanma gösteren yapışık plaklar bulunur. Sıklıkla yüz, boyun saçlı deri kulaklar ve nadiren de sırtın üst tarafında görülürler. Atrofi, telenjektaziler ve pigmentasyon bozukluğu (hipo ya da hiperpigmentasyon) ile skar bırakarak iyileşirler. SLE’lilerin %25’inde gelişir ancak SLE olmaksızın da gelişebilirler (67). DLE’si olan olguların yaklaşık %5-10’unda SLE gelişme riski vardır. Çok sayıda ve yaygın lezyonu olanlarda SLE gelişme riski daha yüksektir (1).

SLE'ye Özgü Diğer Deri Lezyonları

Lupus profundus: saçlı deri, yüz, kollar, göğüs, sırt, uyluklar ve kalçalarda sert noduler lezyonlardır. Çökük bir alan bırakarak iyileşirler. Beraberinde SLE bulguları olmayabilir.

Alopesi: Lupuslu olguların çoğunda vardır. SLE bulgularından önce ortaya çıkabilir (68).

Fotosensitivite: Güneş ışığı ve floresan ışıkta bulunan ultraviyole B (UVB) ışınlarına temas sonrası döküntü ortaya çıkmasıdır. SLE'li olguların %60-100'ünde görülür. Akut, subakut, DLE lezyonları ve bazı büllöz ve ürtikeryal lezyonlar da fotosensitifdir (69).

Müköz Membranlar

Müköz membran tutuluğu SLE'li olguların %25-45'inde görülür (70). En sık görülen bulgular: düzensiz şekilli kabarık beyaz plaklar; eritemli alanlar; grimsi-beyaz skar benzeri lezyonlar; sert ya da yumuşak damakta ya da yanak mukozasında çevresi eritemli ülserlerdir (71). SLE'deki oral ülserler sıklıkla ağrısızdır ve varlıkları ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olmayabilir. Eritem, atrofi ve pigmentasyon bozukluğu ile seyreden tipik diskoid lezyonlar, dudaklarda da olabilir. Nazal ülserler görülebilir. Genellikle nazal septumda ve bilateral olarak görülürler. Hastalık aktivitesi ile ilişkilidirler. Nazal septum perforasyonu SLE'li olguların %4'ünde bildirilmiş olup vaskülitte sekonderdir (72).

2.1.4.2. Lokomotor sistem bulguları

Lokomotor sistem SLE'de en sık etkilenen sistemdir, olguların %53-95'inde görülür. (1)

Artrit ve Artralji

El küçük eklemleri, el bilekleri ve dizleri tutan ancak eroziv olmayan, deformiteye yol açmayan artralji ve artrit ile seyreder. Sıklıkla poliartiküler ve gezici karakterde olup sabah tutukluğu da eşlik eder (73,74). Bazı olgularda ise RA'dan ayrılamayan şiddetli sinovit görülebilir ve "rhupus" olarak adlandırılır (75). Radyolojik olarak eklem aralığında daralma, subluksasyon ve kistik değişiklikler görülebilir ancak marjinal erozyonlar nadirdir (76).

Tenosinovit ve tendon rüptürleri (özellikle hastalık süresi uzun, erkek, oral ya da IA steroid kullanmış ya da travmaya maruz kalmış hastalarda) de görülebilir (77). Ayrıca elin fleksör tendonları boyunca subkutan nodüller, periartiküler kalsifikasyonlar da bildirilmiştir (78,79).

Miyozit

Özellikle hastalığın alevlenme dönemlerinde yaygın kas ağrısı ve duyarlılığı sıktır. Proksimal kasları tutan inflamatuvar myozit ise olguların %5-11'inde görülür (80,81). Ancak SLE'li olgularda, proksimal kas güçsüzlüğünün ayırıcı tanısında steroid, klorokin ya da statin kullanımına bağlı gelişen proksimal kas güçsüzlüğü de hatırlanmalıdır. Kas biyopsisi, EMG, CPK ya da aldolaz düzeylerinde artış, ilaca bağlı myopati ile inflamatuvar myopatinin ayırımında yardımcı tetkiklerdir (1).

Avasküler kemik nekrozu

SLE'li hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Olguların %5-12'sinde semptomatik avasküler lezyonlar görülür. MRG ile taramalarda daha yüksek oranlar bildirilmiştir (82). Özellikle omuz, kalça ya da diz gibi alanlarda lokalize ve geç dönemde ortaya çıkan akut eklem ağrılarında avasküler nekroz akla gelmelidir.

2.1.4.3. Sinir sistemi tutuluşu

Hem santral hem de periferik sinir sistemi tutuluşu görülebilir. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. ACR tarafından SLE'li hastalarda görülebilen ve "nöropsikiyatrik SLE sendromları" olarak adlandırılan 19 farklı tablo tanımlanmıştır (Tablo 2.1.4.3.1.). Nöropsikiyatrik SLE sendromlarının yaklaşık %40'ı SLE tanısından önce ya da eş zamanlı gelişirken %63'ü tanıdan sonraki ilk yıl içinde gelişir (83). Olguların %80'inde kognitif disfonksiyon bildirilmektedir (84). Baş ağrısı ile SLE'nin ilişkisi tartışmalıdır. İşitsel halüsinasyonlarla seyreden psikoz, jeneralize ya da fokal nöbetler, demiyelinizasyon, transvers myelopati, kore, periferik sensorimotor nöropati de bildirilmiştir (85-90).

Tablo 2.1.4.3.1. SLE’de Nöropsikiyatrik Sendromlar

Santral sinir sistemi	Periferik Sinir Sistemi
Aseptik menenjit	Polinöropati
Serebrovasküler hastalık	Otonom bozukluk
Demiyelinizan sendrom	Mononöropati, tek/multipl
Baş ağrısı (migren ve benign intrakranial hipertansiyon dahil)	Miyasteni
Hareket bozukluğu (kore)	Nöropati (kraniyal)
Miyelopati	Pleksopati
Konvulzif bozukluk	Akut inflamatuvar demiyelinizan
Akut konfüzyonel durum	poliradikülönöropati (Guillain-Barré sendromu)
Anksiyete bozukluğu	
Kognitif disfonksiyon	
Duygudurum bozukluğu	
Psikoz	

American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999; 42:599-608’ dan alınmıştır.

2.1.4.4. Kardiyovasküler sistem tutuluşu

En sık perkardit görülür. Perikardiyal effüzyon da görülebilir. Genellikle hafif şiddette ve asemptomatiktir, nadiren tamponad görülür. Miyokardiyal tutuluş nadirdir (<%5) ve aktif hastalıkta görülür (1).

Kardiyovasküler hastalık ve ateroskleroza bağlı mortalite ve morbidite artmıştır. Miyokard infarktüsü ve felç riskinin normal popülasyona göre artmış olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (91).

Valvüler kapak hastalığı SLE’de sıktır (92). En sık görülen anormallik mitral ve aortik kapakların difüz kalınlaşması ve bunun sonucunda vejetasyon, valvüler regürjitasyon ve stenoz gelişimidir (1)

2.1.4.5. Solunum sistemi tutuluşu

En sık görülen solunum sistemi bulgusu plörittir. Plöritik ağrı %45-60 olguda görülür (93,94). Beraberinde tek taraflı ya da bilateral plevral efüzyon da olabilir. Plevral efüzyon hemen daima eksüda vasfındadır. %3-13 olguda klinik olarak bulgu veren interstisyel akciğer hastalığı görülebilir ancak nadiren ağır seyrederek (93-96). Asemptomatik tutuluş daha sıktır. Olguların 2/3'sinde SFT anormallikleri, %70'inde HRCT'de anormallikler görülür (93,97,98). Semptomatik İAH nadiren hastalığın erken ya da dominant bulgusu olup ciddi pulmoner fibrozis çok daha nadirdir. Öksürük dispne plevral ağrı, hipoksemi ateşle seyreden akut lupus pnömoniti ise %1-4 sıklıkta görülür (99). Direk grafilerde unilateral ya da bilateral infiltrasyonlarla seyrederek. Pulmoner hemoraji nadir ama hayatı tehdit eden bir komplikasyondur (mortalite %50-90) (100). Difüz alveoler infiltrasyonlar, hipoksemi, dispne ve anemi ile seyrederek. Genellikle SLE öyküsü bilinen, anti-ds DNA titreleri yüksek ve aktif ekstrapulmoner hastalığı olan olgularda görülür. Büzüşen akciğer sendromu, dispne, direk grafilerde azalmış akciğer volümleri ile seyrederek ve diafragmatik disfonksiyona sekonderdir (101).

2.1.4.6. Lenf nodu ve dalak tutuluşu

Lenfadenopati olguların yaklaşık %40'ında hastalık başlangıcı ya da alevlenmelerinde görülür. En sık servikal, aksiler ve inguinal bölgelerde, yumuşak, hassas olmayan, birleşme eğiliminde olmayan lenfadenopatiler şeklinde karşımıza çıkar (102). Splenomegali ise olguların %10-45'inde görülür. Genellikle sitopeniye neden olmaz. Doku kesitlerinde görülebilen periarteriyel fibrozise bağlı "soğan zarı" lezyonları patognomonik olup iyileşmiş vaskülit alanlarını temsil eder. Splenik atrofi ve fonksiyonel hiposplenizm de görülebilir (103).

2.1.4.7. Hematolojik tutuluş

SLE'de hematolojik anormallikler sıktır ve ilk semptom olarak görülebilirler. Major klinik bulgular anemi, lökopeni, trombositpeni ve antifosfolipid sendromudur (1).

Anemi

Kronik hastalık anemisi, hemolitik anemi (immün ya da mikroanjiopatik), kan kaybı, böbrek yetmezliği, ilaçlar, enfeksiyon, hipersplenizm, myelodisplazi, myelofibroza bağlı anemi ya da aplastik anemi görülebilir (18, 104-106).

Lökopeni

Lökopeni sıklıkla hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Olguların yaklaşık %50'sinde lökosit sayısının <4500 μ L olduğu bildirilmiştir (106). Öte yandan ciddi lökopeni (<500/ μ L) nadirdir. Lenfopeni (<1500/ μ L) yaklaşık %20'sinde vardır (107). Sitotoksik lenfosit antikorları, ya da artmış apoptozise bağlı olduğu düşünülmektedir. İmmün mekanizmalar, ilaçlar, kemik iliği supresyonu ya da hipersplenizme bağlı nütropeni, steroide bağlı eosinofil ve bazofil sayısında azalma da görülebilir. Lökositoz yüksek doz steroid kullanımı ya da enfeksiyon varlığına işaret eder (1).

Trombositopeni

Hafif trombositopeni (100.000-150.000/ μ L) olguların %25-50'sinde görülebilirken <50.000/ μ L değerler yalnızca %10 olguda görülür (1,106) . En sık immün aracılı trombositopeni hasarına bağlı gelişirken daha nadiren artmış kullanım, mikroanjiopati ya da hipersplenizme bağlı da olabilir (108).

2.1.4.8. Karaciğer ve gastrointestinal sistem tutuluşu

Gastrointestinal belirtiler SLE'li olguların %25-40'ında, hastalık aktivitesi ya da tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişirler [109]. Bulantı kusma ve karın ağrısı, olguların %30'unda görülebilir. Peritonit, mezenter vaskülit, intestinal infarkt, pankreatit (vaskülitik, trombotik, ilaca bağlı) ve inflamatuvar barsak hastalığına bağlı olarak gelişebileceği için dikkatli değerlendirme gerektirir. Disfaji, dispepsi, asit, protein kaybettiren enteropati, ülseratif kolit, AFA sendromuna sekonder Budd-Chiari sendromu da nadiren görülebilir. (109,110).

Klinik olarak anlamlı hepatik hastalık nadirdir ancak yağlı karaciğer, ilaçlara bağlı transaminaz yüksekliği olabilir. Otoimmün hepatite benzer şekilde SLE ilişkili karaciğer tutulumu olabilir ancak anti-mitokondrial antikor (AMA), anti-düz kas antikor (ASMA) pozitifliğinin nadir (<%30) ve genelde düşük titrelerde olması, transaminazların daha az yükselmesi (genelde 3-4 kat) ve biyopside periportal hepatit ve piecemeal nekroz görülmemesi ile otoimmün hepatitten ayrılır (111).

2.1.4.9. Göz tutuluşu

Olguların %8'inde hastalık seyri sırasında retinal arter inflamasyonu gelişir. Benzer oranda olguda da antifosfolipid antikorların varlığına bağlı retinal infarkt gelişebilir. Retinal vaskülitin varlığı sıklıkla aktif sistemik hastalıkla birlikte (112). Korneal ve konjuktival tutulumlarsa daha çok Sekonder Sjogren sendromunun bir parçası olarak görülürler.

2.1.4.10. Böbrek tutuluşu

SLE'li olguların %70'inden fazlasında hastalığın bir döneminde böbrek tutuluşu görülür (1). Lupus nefriti uzun süre Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından oluşturulan sınıflamaya göre değerlendirilmiş, son olarak ise Uluslar arası Nefroloji Topluluğu ve (International Society of Nephrology-ISN) Renal Patoloji Topluluğu (Renal Pathology Society-RPS) tarafından daha işler hale gelmek üzere yeniden düzenlenmiştir (113-116). Tip IV LN en sık görülen tip olup (yaklaşık 40%), bunu sırasıyla yaklaşık %25 ve %15 sıklıkla tip III ve tip V LN izlemektedir. Patolojik sınıflar içinde difüz proliferatif glomerulonefrit (tip IV) en kötü prognoza sahip olup olguların %11-48'inde beş yılda son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanmaktadır (1). Lupus nefriti ilgili bölümde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

2.1.5. Tanı, Sınıflama ve Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

SLE için oluşturulmuş tanı kriteri mevcut değildir. Tanı klinik ve laboratuvar verilerinin titizlikle değerlendirilmesine dayanır. Öte yandan SLE ile ilgili çalışmalarda kullanılmak üzere "American College of Rheumatology" (ACR) tarafından ilk kez 1971 yılında oluşturulmuş ve ardından 1982 ve son olarak da 1997 yıllarında revize edilmiş sınıflama kriterleri mevcuttur (Tablo 2.1.5.1.) (117). Bu kriterler amacı dışında tanı için kullanıldıklarında, özellikle de erken olgular ve sınırlı organ tutuluşu olan olgularda, yanımlara neden olabilirler. Bununla birlikte uzun süreli hastalığı olan olgularda >%85 sensitivite ve >%95 spesifiteye sahiptirler (1).

Tablo 2.1.5.1. SLE Sınıflama Kriterleri (ACR 1997)

Kriter	Tanım
Kelebek döküntü	Malar bölgede, nazolabial olukları tutmayan düz ya da kabarık sabit eritem
Diskoid döküntü	Üzerinde foliküler tıkaçlar ve keratotik pullanma gösteren deriden kabarık eritemli plaklar; eskiyen lezyonlarda atrofik skarlaşma gelişir
Fotosensitivite	Öyküyle saptanan ya da doktorun gözlemlediği güneş ışığına yanıt olarak gelişen deri döküntüsü
Oral ülserler	Doktor tarafından saptanmış, sıklıkla ağrısız, oral ya da nazofaringeal ülser
Artrit	Hassasiyet, şişlik ya da efüzyon ile seyreden iki ya da daha fazla periferik eklem eroziv olmayan artriti
Serözit	a. Plörezi— tipik plevral ağrı öyküsü, plevral frotman ya da plevral efüzyon varlığı ile gösterilmiş, <i>ya da</i> b. Perikardit—EKG bulguları, perikardiyal frotman ya da perikardiyal efüzyon varlığı ile gösterilmiş
Böbrek hastalığı	a. >0.5 gr/gün ya da kantitasyon yapılamıyorsa >3+ persistan proteinüri b. Sellüler silendirler—Eritrosit, hemoglobin, granüller, tübüler ya da karışık
Nörolojik bozukluk	a. Konvulziyonlar— İlaç ya da bilinen metabolik bozukluğa (üremi, asidoz, elektrolit bozukluğu gibi) bağlı olmayan, <i>ya da</i> b. Psikoz— İlaç ya da bilinen metabolik bozukluğa (üremi, asidoz, elektrolit bozukluğu gibi) bağlı olmayan
Hematolojik bozukluk	a. Retikülositoz ile birlikte hemolitik anemi, <i>ya da</i> b. Lökopeni—<4000/mm ³ , <i>ya da</i> c. Lenfopeni—<1500/mm ³ , <i>ya da</i> d. Trombositopeni—<100,000/mm ³ ilaca bağlı olmamak şartıyla
İmmünolojik bozukluklar	a. Anti-DNA— Doğal DNA'ya (ds-DNA) karşı anormal titrede antikor varlığı, <i>ya da</i> b. Anti-Sm—Sm nükleer antijenine karşı antikor varlığı, <i>ya da</i> Antifosfolipid antikor pozitifliği— (1) antikardiyolipin IgM ya da IgG antikor pozitifliği, (2) standart yöntemle pozitif lupus antikoagülan testi ya da (3) en az altı aydır pozitif olduğu bilinen ve Treponema pallidum immobilizasyon testi ya da treponemal antikor floresan absorpsiyon testleri ile doğrulanmış yalancı pozitif sifiliz testi
ANA pozitifliği	İlaça bağlı lupusla ilişkisi bilinen bir ilaç öyküsü olmamak şartıyla immunfloresan ya da eşdeğer bir yöntemle gösterilmiş ANA pozitifliği

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

ANA: anti-nükleer antikor; EKG: elektrokardiyogram.

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 40: 1725, 1997'den alınmıştır.

SLE’de hastalık aktivitesinin objektif olarak değerlendirilebilmesi için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (118,119). En çok kullanılan “The British Isles Lupus Assessment Group” (BILAG) skorudur. Klinik çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş olup hastalık aktivitesini, tedavi gereksinimlerini esas alarak skorlayan ve tutulan tüm organ ve sistemleri ele alan bir ölçektir (120). Bunun dışında SLEDAI ve SLAM gibi başka skorlamalar da mevcuttur (121,122).

Hastalık aktivitesi gibi, hastalığa bağlı geri dönüşümü olmayan değişiklikleri ele alan maluliyet/hasar skorları da mevcuttur. “The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index” bu amaçla en yaygın kullanım gören skorlama sistemidir (123).

2.1.6. Tedavi

SLE’de tedavi, tutulan organ ve sistemlere ve bu tutulumların şiddetine göre düzenlenir. Genelde tedavi başlangıç ve devam tedavisi olarak iki kısımda düşünülebilir (124).

Hafif olguların tedavisinde düşük dozda steroid (0,1–0,2 mg/kg/gün) ve antimalaryaller (hidroksiklorokin 200 mg/gün) tercih edilir. Yeterli süre remisyon sağlandıktan sonra kortikosteroidlerin kesilmesi düşünülebilir. Ancak antimalaryallere hastalık modifiye edici ajan olarak devam edilmesi önerilmektedir (125,126).

Orta şiddette olguların tedavisinde ise genel olarak orta dozda (0,2–0,5 mg/kg/gün) kortikosteroid (127) ve beraberinde azatiyoprin, metotreksat ve siklosporin gibi immunsupresif ilaçlar kullanılmaktadır. Hangi immunsupresifin tercih edileceği daha çok major organ tutuluşuna göre belirlenir. Örneğin metotreksat mukokütanöz lezyonlar ve artrit için (128-131), siklosporin hematolojik bulgular için (132-135), azatiyoprin serözit, hematolojik ve kutanöz problemler için (136–138) tercih edilebilir. Daha sonraki izlemde ise steroid dozu, etkinin korunduğu mümkün olan en düşük doza kadar azaltılmaktadır.

Ciddi olgularda (nefrit, santral sinir sistemi tutuluşu gibi) ise kortikosteroid (pulse ya da yüksek dozda,1 mg/kg/gün) (139) ve siklofosamid ile tedavi tercih edilmektedir (139-143). Remisyon sağlandıktan sonra, remisyonun idamesi, hastalık alevlenmesinin önlenmesi için diğer immunsupresifler (mikofenolat mofetil, azatiyoprin gibi) ile devam edilmektedir. Mikofenolat mofetilin lupus nefritinde indüksiyon tedavisinde de kullanılabileceği

gösterilmiştir (144,145). Ayrıca konvansiyonel tedavilere dirençli aktif SLE olgularında rituksimabın etkinliğini gösteren yayınlar da mevcuttur (146-148).

Son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş olgularda böbrek nakli tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Nüks oranı düşüktür (%1-4) ve 1 yıllık greft sağkalımı %48-95 olarak bildirilmektedir. (149)

Ayrıca tüm lupuslu olgular artmış kardiyovasküler risk nedeniyle izlenmeli ve yaşam tarzı düzenlemeleri (diyet, sigara, obezite) ve destek tedavi (statinler, lipid düşüren ilaçlar) uygulanmalıdır. (149)

2.2. LUPUS NEFRİTİ

Renal tutulum, SLE' de hastaneye yatış ve morbiditenin major sebeplerinden biridir. Hastalık başlangıcında olguların %38'inde görülmekteyken, hastalık seyri boyunca oran %74'e kadar çıkmaktadır. Genel olarak renal tutuluş hastalığın ilk 2-3 yılında gelişme eğilimindedir ve hastalığın ilk 5 yılı geçtikten sonra sıklığı anlamlı şekilde azalır (1).

Lupus nefriti (LN), klinik ve histolojik olarak anlamlı heterojenite gösterir. Asemptomatik idrar anormalliklerinden hızlı ilerleyen glomerulonefrite kadar değişik bulgularla seyredebilir (2). Değişik derecelerde proteinüri, lupus nefritinin baskın özelliğidir ve genellikle beraberinde glomeruler hematüri de bulunur. (150). Hastalık olguların %30-40'ında nefritik sendromla, <%10'unda ise hızlı ilerleyen glomerulonefrit ile prezente olur (1). Mikroskopik hematüri sıktır fakat izole hematüri görülmez ve makroskopik hematüri çok nadirdir (151). Genellikle tedavi edilmemiş mezengial nefritli olguların az miktarda proteinürisi (<1 gr/gün) ve hematürisi vardır ancak tipik olarak hücreli silendirleri yoktur (1,113,152). Membranöz glomerulonefritli hastaların sıklıkla nefrotik düzeyde proteinürileri olmakla birlikte, idrar sedimentinde özellik yoktur. C3 normal olma eğilimindedir ve anti-DNA antikorları pozitifse bile düşük titrelerdedir (1,152-154). Aksine proliferatif nefritli hastaların, hipertansiyon, çeşitli derecelerde proteinüri (sıklıkla nefrotik düzeyde) ile birlikte nefritik idrar sedimenti, düşük C3 ve yüksek titrelerde anti-dsDNA antikorları vardır (1,153). Değişik derecelerde böbrek yetmezliği de eşlik edebilir. Kresentlerle seyreden proliferatif olgularda hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği gelişebilir (1). Renal disfonksiyon LN nefriti ile ilişkili olabileceği gibi SLE dışı nedenlere (hemodinamik hasar ya da ilaç toksitesi gibi) de bağlı olabilir (155). Glomeruler patoloji ile renal bulgular arasındaki tüm bu genellemelere

karşın, klinik prezentasyon altta yatan histolojik tipi tahmin etmeye yardımcı olmaz (1, 156). Bu nedenle böbrek biyopsisi, klinik bulgulardan bağımsız olarak değerlendirme yapmayı sağlaması bakımından önemlidir. SLE'ye bağlı ve SLE'ye bağlı olmayan nedenlerin ayrılmasını, tutulum yerinin (glomerul, tubulointerstisyel yapılar, kan damarları) belirlenmesini sağlar, aktivite ve kronisite hakkında bilgi verir, sınıflamayı sağlar ve böylece prognoz hakkında fikir vererek tedavinin planlanmasını sağlar.

2.2.1. Biyopsi Endikasyonları

SLE'de böbrek patolojisini göstermenin en iyi yolu böbrek biyopsisi olup nadiren (böbrek tutuluşu ile prezente olan olgularda olduğu gibi) SLE tanısını koymaya da yardımcı olabilir. Ancak, renal anormalliklerin olmaması durumunda böbrek biyopsisi ek yarar sağlamaz bu nedenle yapılmamalıdır (1).

Tedavi öncesi böbrek biyopsisi için standart endikasyonlar şunlardır:

- Nefritik idrar sedimenti (glomeruler hematüri ve hücre sel silendirler)
- Glomeruler hematüri ve <0,3-0,5 g/gün proteinüri ile birlikte hipokomplementemi (düşük C3) ya da anti-dsDNA pozitifliği
- Glomerüler hematüri ve beraberinde > 0.5-1 g/gün proteinüri
- >1-2 g/gün proteinüri (özellikle düşük C3 ve /veya anti-dsDNA pozitifliği varsa) (1)

Öte yandan, nefritik ya da nefrotik sendrom, azotemi, hipertansiyon gibi ciddi lupus nefritini düşündüren klinik ve laboratuvar kanıtları olan seçilmiş olgularda sitotoksik ilaçlarla tedavi öncesi böbrek biyopsisi yapılmayabilir. Bunun aksine eşlik eden serolojik anormallikleri olan hastalar (örneğin C3 düşüklüğü, pozitif anti-dsDNA) ya da öncesinde immunsupresif tedavi almış olan hastalarda ise çok daha az bulgu olsa da böbrek biyopsisi düşünülebilir (1). Yapılan çalışmalar hastalar ve hekimlerin ciddi renal tutulumu gösteren böbrek biyopsi materyalini gördükleri zaman agresif tedavilere karar vermede daha istekli olduklarını desteklemektedir (157). Bu da sitotoksik tedavinin daha erken başlanması ve daha iyi renal sonuçlar anlamına gelir (157). Biyopsinin tekrarlanması kararı ise daha karmaşıktır:

- Açıklanamayan kötüleşen proteinüri (örneğin bazalde non-nefrotikken >2 g/gün artış ya da bazalde nefrotikken >%50 artış)
- Böbrek fonksiyonlarında açıklanamayan kötüleşme (örneğin serum kreatininde tekrarlanan defalarda %30 artış)
- Tekrarlayan glomeruler hematüri ve beraberinde 2 gr/günden fazla proteinüri ya da 3 gr/günden fazla proteinüri (özellikle C3 düşükse)
- Nefritik ya da nefrotik alevlenme durumlarında düşünülmelidir. (1)

2.2.2. Böbrek biyopsi örneğinin değerlendirilmesi ve yorumlanması

Böbrek biyopsi örneğinin incelenmesi büyük önem taşır ve tipik olarak ışık mikroskopisi, immünfloresan ve elektron mikroskopiyi içerir (158). 10'dan az glomerul içeren materyalin değerlendirmesi yetersizdir. Işık mikroskopisinde sıkça kullanılan boyamalar, hematoksilen eosin (inflamatuvar hücreleri ayırmada en iyisi), Masson trikrom (interstisyel fibrozis ve glomeruloskleroza en iyi gösterir) ve periyodik asit-Schiff'tir (bazal membran anormalliklerini en iyi gösterir). SLE tanısı varsa immünfloresan incelemeler ek yarar sağlamaz. SLE'de genellikle çok sayıda immunglobulin ve kompleman birikimlerinden oluşan "pan-house" boyanma görülür (1). Elektron mikroskopisi, immunkomplekslerin dağılımını (subendotelyal, epitelyal, membranöz birikimler) tanımlamaya yardımcı olur ve ışık mikroskobu ile ayırt edilemeyebilen erken proliferatif değişikliklerin saptanmasını sağlayabilir. Bu tür olgularda subendotelyal birikimlerin varlığı özellikle proliferatif nefritin diğer özellikleri (nefritik sediment, düşük C3 ve anti-DNA antikorları) de varsa, tedaviyi belirlemeye yardımcı olabilir (1).

Aktivite ve kronisite indekslerinin biyopsi raporunda belirtilmesi, WHO sınıflamasının yanında tamamlayıcı olarak işe yarar. Aktivite indeksinde çeşitli lezyonlar 0 ila 3+ arasında maksimum 24 puan olacak şekilde skorlanır. Bu indeks proliferatif değişiklikler, nekroz/karyoreksis, sellüler kresentler, lokosit infiltrasyonu, hyalen trombüs ve interstisyel inflamasyon gibi aktif inflamasyonu destekleyen özellikleri içerir. Kronisite indeksinde ise lezyonlar maksimum 12 puan olacak şekilde 0 ila 3+ arasında skorlanır. Bu indeks, kronik irreversibl özellikleri (sklerotik glomerul, fibröz kresentler, tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis gibi) içerir (1).

2.2.3. İmmunopatoloji

Böbreklerde immunkompleks oluşumu ve birikimi, lökositlerin göçü ve renal hücrelerin proliferasyonu ile seyreden inflamasyon ile sonuçlanır (158). Çok çeşitli humoral ve hücreseleleman glomeruler hasarda rol oynar. Yoğun inflamasyon, renal hücreleri nekroz ve apoptoza uğratarak fibrinoid nekrozla sonuçlanır. Az sayıda olguda yoğun kapiller inflamasyon, kapiller duvar ve kapsülün yırtılmasına, glomerulerün idrar mesafesinde (Bowman boşluğu) epitelyal hücreler, mononükleer hücreler, fibrinöz bazal membran materyali ve kollajen birikimine (kresent oluşumu) yol açar. Ağır hasar ve şiddetli inflamasyon her türlü glomeruler hasarın son ortak yolu olan atrofi ve skar oluşumunu aktive eder (1).

Lupus nefritinde immün kompleks oluşumu ve birikiminin yeri histopatoloji ve inflamatuvar yanıtın şiddeti ile ilişkilidir. İmmün komplekslerin mezengiumda birikmesi mezengial lupus nefriti için tipiktir. Kapiller halkaların subendoelyal alanında immün kompleks birikimi proliferatif lupus nefriti (fokal ya da difüz) ve şiddetli glomeruler hipersellülarite ile sonuçlanır. Bu hipersellülarite, mezengial ve endotelyal hücrelerin proliferasyonu ve lokosit infiltrasyonuna bağlıdır ve kapiller kan akımı ve renal fonksiyonu bozar. Difüz olarak kalınlaşmış periferik glomeruler kapiller halkalar boyunca epimembranöz (subepitelyal) birikimler ve inflamatuvar birikimin olmaması/az olması da membranöz nefropati için tipiktir (1).

2.2.4. Sınıflama

Lupus nefritinde WHO (World Health Organization-WHO) sınıflaması ilk kez 1974 yılında Pirani ve Pollak tarafından oluşturulmuştur (113). Bu sınıflama daha sonra 1982 yılında modifiye edilmiş (114) ve 1995'te lupus nefritinin immunkompleks aracılı glomeruler hastalıklar, tubulointerstisyel hastalık ve vasküler bulgularını da kapsayacak şekilde güncellenmiştir (115). Daha sonra, 2004 yılında Uluslararası Nefroloji Topluluğu ve Renal Patoloji Topluluğu (International Society of Nephrology-ISN, Renal Pathology Society-RPS) tarafından, histolojik lezyonlar ve sınıfları daha açık tanımlayan yeni bir sınıflama ortaya konmuştur (116,159). (Tablo 2.2.4.1.). Lupus nefritine ilişkin pek çok çalışmada tip IV nefrit en sık (%40) görülen tipken bunu tip III (%25) ve tip V (%15) izler (1). Tip IV LN en kötü prognoza sahiptir ve olguların %11-48'inde beş yılda son dönem böbrek yetmezliği ile

sonuçlanır (1). Membranöz ve proliferatif değişiklikler bir arada olduğunda prognoz daha kötüdür (1). Bir sınıftan diğerine spontan ya da tedavi sonrası dönüşüm olabilir.

Tablo 2.2.4.1. Lupus Nefritinin Sınıflaması: 1995 WHO ve 2004 ISN/RPS sınıflamaları

Sınıf	1995 WHO sınıflaması	2004 ISN/RPS sınıflaması
Tip I	(A) Tüm yöntemlerle normal (B) IM normal, IH ve veya EM ile immün birikimler	Minimal mezengial LN ve IH ve/veya EM ile immün birikimler
Tip II	(A) Mezengial genişleme ve /veya hipersellülarite (B) Mezengial hücre proliferasyonu	Mezengial proliferatif LN ve mezengial genişleme ve/veya mezengial hücre proliferasyonu
Tip III	Fokal segmental mezengiokapiller proliferatif GN (glomerüllerin <%50 sinde) beraberinde hafif/orta mezengial değişiklikler ve /veya subendotelial ya da epimembranöz birikimler (A) Aktif nekrotizan lezyonlar (B) Aktif ve sklerozan lezyonlar (C) Sklerozan lezyonlar	Fokal proliferatif LN ve <%50 glomerulde intrakapiller proliferasyon (A) Aktif lezyonlar (A/C) Aktif ve kronik lezyonlar (C) Kronik lezyonlar
Tip IV	Difüz proliferatif şiddetli mezengial/mezengiokapiller proliferasyon ve yoğun subendotelial birikimler. Mezengial birikimler her zaman, subepitelial birikimlerse sıklıkla var (A) Segmental lezyonlarla [¶] (B) Aktif nekrotizan lezyonlarla (C) Segmental ve aktif lezyonlarla (D) Sklerozan lezyonlarla	Difüz proliferatif LN ve >%50 glomerulde intrakapiller proliferasyon (A) Aktif lezyonlar (A/C) Aktif ve kronik lezyonlar (C) Kronik lezyonlar
Tip V	Difüz membranöz GN [¥] A Saf membranöz GN B tip II (A ya da B) lezyonlarla birlikte	Membranöz LN ve/veya eşlik eden tip III ya da tip IV LN
Tip VI	İleri sklerozan GN	İleri sklerozan LN beraberinde >%90 glomerulde global skleroz

¶ WHO sınıflamasında segmental lezyonlar, ya glomerüllerin <%50'sini içeren küçük aktif lezyon olarak ya da en az bir tutulmamış lobül olmak şartıyla glomerüllerin >%50 tutan daha yaygın segmental lezyon olarak tanımlanmıştır. 2002 ISN/RPS sınıflamasından itibaren segmental lezyon yalnızca glomeruler alanın <%50'sini tutan küçük aktif lezyon olarak sınırlanmıştır.

¥ WHO sınıflamasının 1995 revizyonundan önce fokal ya da difüz proliferatif lezyonlarla birlikte olan membranöz GN'ler tip V(C) ya da tip V (D) olarak sınıflanıyordu. Bu iki grubun prognozu WHO tip III ve Tip IV'ten farksız olduğu için buradaki gibi yeniden sınıflanmıştır.

Ortega LM et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010 Apr;19(5):557-74.'ten alınmıştır.

2.2.5. Prognoz

Lupus nefritinin çeşitli klinik ve patolojik tipleri arasında prognoz büyük ölçüde değiştiğinden bu tiplerin tedavi kararlarında önemli etkileri vardır. Çok sayıda demografik ve klinik değişken prognozu etkileyebilir ve her bir hasta bu risk gruplarının kendine özgü farklı kombinasyonlarına sahiptir. Oldukça heterojen olan risk faktörleri, hem tek başlarına hem de bir arada olduklarında etkileri değişmekle birlikte, daha fazla risk faktörü taşıyan hastaların prognozu daha kötüdür. Tedaviye daha yavaş yanıt verme eğilimindedirler ve daha agresif tedaviye ihtiyaç duyarlar. Kötü prognozu işaret eden özellikler; siyah ırktan olmak (African-American), azotemi, anemi, antifosfolipid antikor varlığı, başlangıçtaki immunsupresif tedaviye yanıtızsızlık ve renal fonksiyonda kötüleşme ile giden alevlenmelerdir (160-162). Ciddi aktivite bulguları (kresentler ve fibrinoid nekroz) ve beraberinde belirgin kronik değişiklikler (orta-şiddetli tubulointerstisyel fibrozis ve tubuler atrofi örneğin kronisite indeksinin>3 olması) olması özellikle daha da kötü prognozu gösterir (160-162). Hastalığın ciddiyetini, tedaviye yanıtı ve nihai prognozunu belirlemede ırkın etkisi giderek daha belirgin hale gelmektedir. Bu risk faktörlerinde anlamlı değişiklikler hastalığın seyri, prognozu ve tedaviye yanıtta görülen heterojeniteyi açıklayabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Romatoloji Bilim Dalı bünyesinde Temmuz 2010 – Aralık 2010 tarihleri arasında yürütülmüştür.

3.2. Araştırmanın Örneklemi

1990-2009 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD bünyesindeki Romatoloji ya da Nefroloji Bilim Dallarınca yatırılarak, lupus nefriti ön tanısı ile böbrek biyopsisi yapılan ve hastane kayıtlarından bu biyopsinin raporuna ulaşılabilen tüm hastalar dâhil edilmiştir.

3.3. Kullanılan Gereçler

Araştırmada olgu verilerinin kaydı ve klinisyenlerin görüşlerinin kaydı için iki ayrı veri toplama formu kullanılmıştır.

3.3.1. Olgu Veri Kayıt Formu

SLE tanısı konmuş ve lupus nefriti ön tanısı ile böbrek biyopsisi yapılmış olguların demografik verileri, hastalığına ilişkin klinik ve laboratuvar verilerini kaydetmek amacı ile araştırmacı tarafından literatür desteğiyle hazırlanmış bir formdur. Formun örneği Ek-1’de mevcuttur. Bu form sadece araştırmacı tarafından tıbbi kayıtlardan gerekli verileri toplamak amacıyla kullanılmıştır. Bu forma şu bilgiler kaydedilmiştir:

- Demografik özellikler: cinsiyet, doğum tarihi, biyopsi tarihi, biyopsi tarihinde hastanın yaşı
- Hastalığa ilişkin özellikler: İlk semptom, ilk semptom tarihi, tanı tarihi, Raynaud fenomeni varlığı, aile öyküsü, tutulan sistemler (deri, lokomotor sistem, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem tutuluşları hematolojik tutuluş, nörolojik tutuluş, böbrek tutuluşunun olup olmadığı) ve bu tutulumları gösteren klinik (malar döküntü, diskoid döküntü, fotosensitivite, artrit, serözit, oral ülser, varsa önceki

böbrek biyopsisinde böbrek tutuluşu olup olmadığı ve önceki böbrek biyopsi sonucu) ve laboratuvar bulguları (lökosit sayısı, lenfosit yüzdesi, hemogloblin düzeyi, trombosit sayısı, kreatinin düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, anti nükleer antikor, kompleman komponentleri (C3, C4), spot idrar bulguları, 24 saatlik idrarda protein, kanama/pıhtılaşma testleri (protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, INR, biyopsi dönemindeki batın ultrasonu sonucu)

- Böbrek biyopsisi sonucu

3.3.2. Anket Formu

Bu form iki bölümden oluşmaktadır.

- Birinci bölüm: Bu bölümde “Olgu veri kayıt formu” ile elde edilen hastaya ve hastalığa ilişkin bilgiler, *hasta kimlikleri saklanarak* olgu sunumu haline getirilip sunulmuştur.
- İkinci bölüm: Birinci bölümdeki bilgiler ışığında yanıtlanması istenen soruları (ek bilgi gerekip gerekmediği, biyopsi gerekli olup olmadığı, biyopsi sonucuna ilişkin tahmin, tedavi önerisinin ne olduğu) içermektedir. Yanıtlar çoktan seçmeli ya da açık uçlu olarak istenmiştir.

Anket formunun örneği Ek-2’de mevcuttur.

3.4. Araştırmanın Bağımlı ve Bağımsız Değişkenleri

Araştırmanın bağımlı değişkenleri; anketörlerin biyopsi sonucuna ilişkin tahminleri, biyopsi sonucunu doğru tahmin etme oranları, tedavi önerileridir.

Araştırmanın bağımsız değişkenleri hastanın biyopsi tarihindeki yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, biyopsi sonucu, klinik ve laboratuvar parametreleridir.

3.5. Yöntem

- 1- EÜTF Romatoloji Bilim Dalı'na ait poliklinik kayıtlarından 1990-2009 "SLE" tanısı almış olan hastaların listesi çıkarıldı. Poliklinik kayıtlardan bu hastaların hangilerine böbrek biyopsisi yapıldığı belirlendi
- 2- EÜTF İç Hastalıkları AD yatan hasta arşiv kayıtlarından 2000-2009 yılları arasında yatmış ve "SLE" ya da "SLE nefriti" tanı kodu girilmiş hastaların listesi çıkarıldı. Hasta dosyalarından bu hastaların hangilerine böbrek biyopsisi yapılmış olduğu belirlendi.
- 3- Biyopsi yapıldığı saptanan hastaların böbrek biyopsisi sonuçları, hasta dosyaları, poliklinik kayıtları, hastane veri tabanı incelenerek saptandı. Tüm biyopsilerde bulgular, WHO 1995 sınıflama kriterlerine göre sınıflanmıştı.
- 4- Biyopsi sonucuna ulaşılabilen olguların;
 - Demografik verileri: cinsiyet, doğum tarihi, biyopsi tarihi, biyopsi tarihinde hastanın yaşı, ailede romatizmal hastalık öyküsü
 - Hastalığına ilişkin klinik verileri: ilk semptom, ilk semptomun tarihi, ikinci semptom, tanı tarihi, hastalık yaşı, Raynaud fenomeni, malar döküntü, diskoid döküntü, fotosensitivite, oral ülser, artrit, serozit varlığı, böbrek tutuluşu, nörolojik tutuluş varlığı
 - Hastalığa ilişkin laboratuvar verileri: Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hematokrit (Htc), hemoglobin (Hb), lökosit sayısı, lenfosit yüzdesi, trombosit sayısı, üre ve kreatinin değerleri, spot idrar bulguları (hematüri, piyüri, proteinüri, silendirüri, dansite), 24 saatlik idrarda protein, anti- nükleer antikor (ANA), anti-ds DNA (çift sarmal DNA'ya karşı antikor, kalitatif ve varsa kantitatif), crithidia, C3, C4 düzeyleri, c-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF, kalitatif ve varsa kantitatif), batın ultrasonu, protrombin zamanı (PZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ) değerleri
 - Biyopsi öncesi almakta oldukları tedavi bilgileri biyopsi tarihindekiiler seçilerek poliklinik kayıtları, hasta yatış dosyaları, hastane veritabanı taranmak suretiyle elde edildi. Elde edilen bu bilgiler, biyopsi sonuçları ile birlikte "Olgu veri kayıt formu"na kaydedildi.

- 5- Daha sonra her bir biyopsi, “olgu veri kayıt formu”ndaki bilgiler kullanılarak ancak hasta kimliği ve biyopsi sonucu gizlenerek, bir olgu sunumu haline getirildi. Bu olgu sunumları, “anket formu”nun birinci bölümüne aktarıldı. Her birinin, dördü romatolog altısı nefrolog olmak üzere on uzman hekim tarafından değerlendirilmesi ve ardından da bu olgulara ilişkin “anket formu”nun ikinci bölümünde yer alan soruların (ek bilgi gerekip gerekmediği, biyopsi gerekli olup olmadığı, biyopsi sonucuna ilişkin tahmininin ne olduğu, tedavi önerisinin ne olduğu) yanıtlanması istendi.
- 6- Sonuçlar bilgisayar programına aktarılarak analiz edildi.

3.6. Verilerin Analizi ve Değerlendirme Teknikleri

Araştırmadan elde edilen veriler Statistical Package for Social Science 15,0 (SPSS) paket programında analiz edilmiştir.

Hastalara ilişkin demografik ve tanıtıcı bilgiler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenler için medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR: interquartile range) kullanılmıştır. İki grubun bağımsız oranlarının karşılaştırılmasında kıkare testi, bağımlı oranların karşılaştırılmasında ise McNemar, Cochran’s Q, Marjinal homojenlik testleri ve uyumun analizi için kapa istatistiği yapılmıştır. İki grubun bağımsız ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, bağımlı ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Wilcoxon işaret testi kullanılmıştır. Değişkenlerin birbirleri ile ilişkileri Pearson korelasyon testi ile incelenmiştir. İki den fazla grubun tekrarlı ölçümlerinin karşılaştırılmasında Friedman varyans analizi ve nominal değişkenlerin kestirimi için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasındaki fark veya değişkenler arasındaki ilişki $p < 0.05$ bulunduğunda, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

4.1. Olguların Temel Özelliklerine Göre Dağılımları

4.1.1. Epidemiyolojik ve Klinik Özellikler

1990-2009 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda "lupus nefriti" ön tanısı ile yapılmış toplam 258 böbrek biyopsisi saptandı. Bunlardan eş zamanlı klinik ve laboratuvar verilerinde ulaşılabilen 241 böbrek biyopsisi, her biri ayrı olgular şeklinde, çalışma kapsamında değerlendirildi. Ele alınan 241 biyopsiyi bir hastanın dört, bir hastanın üç, on dört hastanın iki farklı böbrek biyopsisi ve 206 hastanın bir biyopsisi oluşturmaktaydı. Sonuç olarak 241 böbrek biyopsisi toplamda 222 farklı hastaya (198 kadın/24 erkek) aitti. Tüm hastalar ACR 1997 sınıflama kriterlerine göre SLE tanısını karşılamaktaydı. Böylece, "lupus nefriti" ön tanısıyla biyopsi yapılmış toplam 241 farklı olgu, dördü romatolog, altısı nefrolog toplam 10 uzman tarafından tanı/ tedavi önerileri ve böbrek biyopsisi endikasyonu açısından değerlendirildi.

Biyopsi yapıldığında ortalama hasta yaşı $33,6 \pm 11,8$ (15-65), ortanca hastalık süresi 36 (IQR=84; 1-456) aydı. Artrit %63,5 (156/239), hematolojik tutuluş %56 (135/241), malar döküntü %45,2 (109/241), fotosensitivite %42,9 (103/241), oral ülser %31,5 (76/241), Raynaud fenomeni %30,4 (72/237), serözit %27,1 (65/240), nörolojik tutuluş %9,1 (22/241) ve diskoid döküntü %2,9 (7/239) olguda mevcuttu. Yirmi sekiz (%11,6) olguda önceki bir biyopsi ile gösterilmiş, bilinen lupus nefriti mevcuttu. Biyopsi döneminde hipertansiyon olguların %19,9 olguda (48/241) ve hipokomplementemi (düşük C3 ya da C4) olguların %85,7'sinde (198/231) mevcuttu. Olguların, %94,3'ünde (n=214/227) ANA pozitif, %64,7'sinde (110/170) anti-dsDNA pozitif, %81,9'unda (n=77/94) crithidia pozitif, %23,3'ünde (n=44/189) RF pozitif. Olguların biyopsi yapıldığı dönemdeki demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4.1.1.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1.1.1. Olguların temel özelliklerine göre dağılımı†

Özellik	Sayı (%) (n=241)
<i>Epidemiyolojik özellikler</i>	
Cinsiyet (kadın)	198/222 (%89.2)
Yaş (yıl)‡	33.6 ±11.8 (15-65)
Hastalık süresi (ay)*	36.0 (1-456; IQR=84)
<i>Biyopsi öncesi tedavi</i>	
Antimalaryal	125 (51.9)
Kortikosteroid	12 (5)
İmmüsupresif	2 (0.8)
<i>Laboratuvar</i>	
ESH (mm/saat)*	54.0 (2-141; IQR=52.0)
CRP (mg/dl)*	2.2 (0.08-9.9; IQR=3.3)
Kreatinin (mg/dl)*	0.9 (0.3-12.7; IQR=0.5)
<i>İmmünolojik parametreler</i>	
Anti nükleer antikor	214/227 (94.3)
Anti-ds DNA pozitifliği	110/170 (64.7)
Crithidia pozitifliği	77/94 (81.9)
C3 düşüklüğü	194/232 (83.6)
C4 düşüklüğü	101/227 (44.5)
Romatoid faktör pozitifliği	44/189 (23.3)

†Biyopsi yapıldığı tarihteki verilere göre

‡ Ortalama ± standart sapma (aralık)

* Ortanca (aralık ve çeyrekler arası aralık)

Biyopsi öncesi olguların %77,6'sında (n=187) en az bir klinik renal hastalık bulgusu varken, %22,4'ünde (n=54) herhangi bir klinik renal hastalık bulgusu yoktu. Olguların %37,6'sında non-nefrotik (0.5gr/gün≤ idrar protein <3 gr/gün), %22,2'sinde nefrotik (≥3gr/gün) proteinüri vardı. %56.1'inde mikroskopik hematüri, %23,2'sinde değişik derecelerde böbrek yetmezliği, %12,6'sında (n=28/221) ise silendirüri mevcuttu. Biyopsi dönemindeki renal bulgulara göre olguların dağılımları Tablo 4.1.1.2.'dedir.

Tablo 4.1.1.2. Biyopsi döneminde renal bulgular

Klinik tablo	n	%
Proteinüri	143/239	59.8
Nefritik (0.5-3 gr/gün)	90	37.6
Nefrotik (\geq 3gr/gün)	53	22.2
<i>izole proteinüri</i>	40/143	
Hematüri	129/230	56.1
<i>izole hematüri</i>	25/129	
BFT'de bozukluk*	56/241	23.2
<i>izole BFT bozukluğu</i>	6/56	
KRH olmaması [†]	54/241	22.4
Silendirüri	28/222	12.6

*BFT: Böbrek fonksiyon testleri (kreatinin esas alınmıştır)

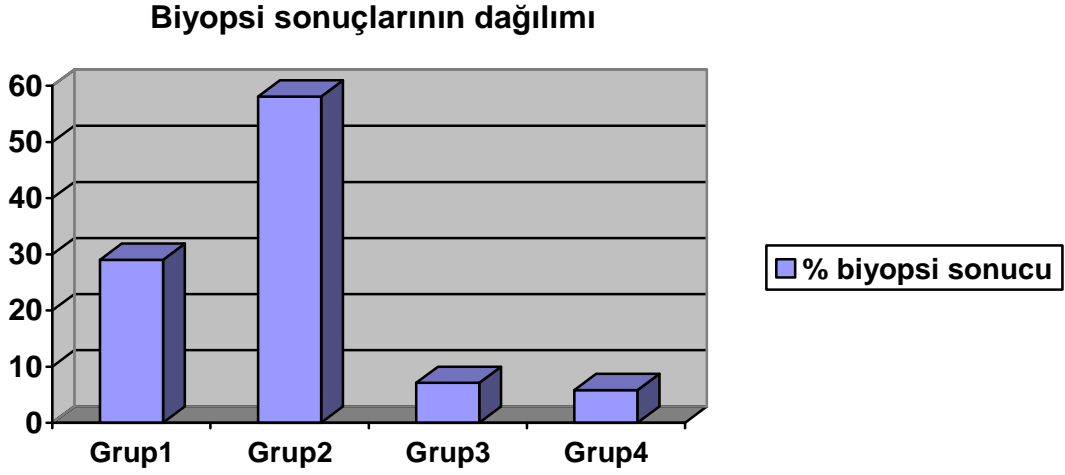
[†]KRH: klinik renal hastalık

4.1.2. Histopatolojik Özellikler

Biyopsi sonuçlarına göre olgular gruplandırılmıştır. Buna göre;

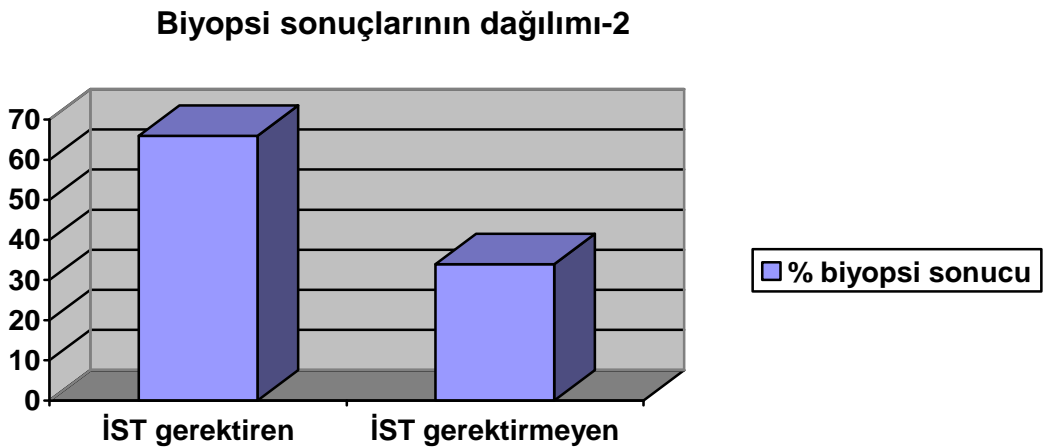
- *Grup-1*: normal ya da mezengial (tip I-II) değişiklikler gösteren
- *Grup-2*: proliferatif (fokal proliferatif, difüz proliferatif ya da membranoproliferatif; tip III-IV-Vb) değişiklikler gösteren
- *Grup-3*: yalnızca membranöz (tip V) değişiklikler gösteren
- *Grup-4*: yukarıdaki gruplara uymayan diğer histopatolojik değişiklikleri gösteren olguları içermekteydi.

Bu gruplamaya göre, biyopsilerin %58,1'i (n=140) grup-2, %29'u (n=70) grup-1, %7,1'i (n=17) grup-3, %5,8'i (n=14) grup-4 olarak değerlendirildi. Grup-4' içerisinde 3 olguda kronik glomerulonefrit, 3 olguda nonspesifik değişiklikler, bir olguda IgA nefropatisi, bir olguda regresyonda eski tip IV-V lupus nefriti, bir olguda kronik tubulointerstisyel nefrit, iki olguda FSGS, bir olguda benign nefroskleroz mevcuttu. Bir olguda kesitlerde aktif lezyon olmamakla birlikte materyalin çoğu medullaya aitti ve bir olguda da SLE nefriti saptanmamıştı. Biyopsi sonuçlarının dağılımı Şekil 4.1.2.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1.2.1 Histopatolojik sonuçların dağılımı

Biyopsi sonuçları ayrıca, prognoz ve tedavi endikasyon esas alınarak “immunsupresif tedavi gerektiren” (proliferatif ve/veya membranöz) ve “immunsupresif tedavi gerektirmeyen” (normal/mezengial ve diğer) olarak iki major gruba ayrılmıştır. Membranöz olan olgular steroidle tedavi edilmekle birlikte prognoz olarak kötü seyrettiği için çoğu zaman İST gerektiğinden proliferatif olgularla birleştirilmiştir. Buna göre de olguların %66’sının (n=159) immunsupresif tedavi gerektiren (proliferatif ya da membranöz) grupta olduğu görülmüştür (Şekil 4.1.2.2.).



Şekil 4.1.2.2. Biyopsi sonuçlarının dağılımı

İST: immunsupresif tedavi

4.2. Histopatolojik Tanı Gruplarının Klinik Özelliklerle İlişkisi

Hematüri, proteinüri, böbrek yetmezliği gibi KRH parametrelerinin biyopsi sonuçları ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Hematürisi olanların %78,3'ünün, proteinürisi olanların %84,6'sının, böbrek yetmezliği olanların %82,1'inin İST gerektiren histopatolojik biyopsi sonucuna (proliferatif ve/veya membranöz) sahip oldukları görülmüştür. KRH bulgusu olmayanların çoğunluğununsa (%74,1) İST gerektirmeyen (normal/mezengial+diğer) bir histopatolojik sonuca sahip oldukları görülmüştür (Tablo 4.2.1.). Özetle hematüri, proteinüri, böbrek yetmezliği olan olgular çoğunlukla ağır, KRH olmayan olgular ise daha hafif histopatolojik tanılar alıyor görünmektedir. Bu gözlemden yola çıkarak lojistik regresyon analizi ile KRH parametrelerinin histopatolojik sonucun kestirimine etkisi incelenmiştir. Hematüri, böbrek yetmezliği ve KRH bulgusu olmamasının histopatolojik sonucun kestirimine katkısı olmadığı (sırasıyla p=0.155, p=0.405, p=0.269), yalnızca proteinürinin katkısı olduğu (p<0,001) görülmüştür. Lojistik regresyon analizinden proteinüri olup olmadığı bilindiğinde histopatolojik sınıfın %76,1 genel doğruluk oranı ile sınıflandırılabilirliği (İST gereken grup için %89,2, diğer grup için %50,6) anlaşılmıştır.

Tablo 4.2.1. Klinik özelliklere göre histopatolojik tanı gruplarının dağılımı

Özellik		İST gerekir	İST gerekmez	Toplam	p (kikare)
Hematüri	var	101 (78.3)	28 (21.7)	129	<0.001
	yok	58 (52.3)	53 (47.7)	111	
Proteinüri	var	121 (84.6)	22 (15.4)	143	<0.001
	yok	36 (37.5)	60 (62.5)	96	
Böbrek yetmezliği	var	46 (82.1)	10 (17.9)	56	0.004
	yok	113 (61.1)	72 (38.9)	185	
KRH	yok	14 (25.9)	40 (74.1)	54	<0.001
	var	145 (77.5)	42 (22.5)	187	

Değerler n (satur %'si) olarak verilmiştir. KRH: klinik renal hastalık bulgusu

4.3. Olgular Üzerinden Yapılan Değerlendirme Sonuçları

İki yüz kırk bir olgu, biyopsi dönemindeki detaylı klinik ve laboratuvar bilgileri olgu sunumu şeklinde bir araya getirilerek, dördü romatolog altısı nefrologdan oluşan on kişilik uzman klinisyen grubuna sunulmuştur. Olguların kimliği ve patolojiden gelen biyopsi sonuçları gizli tutulmuştur. Her bir klinisyenden sunulan her bir olgu için ek inceleme isteyip istemediği, biyopsiye gerek görüp görmediği, biyopsi sonucuyla ilgili tahmini ve tedavi önerisinin ne olduğu sorularına yanıt vermesi istendi. Sonuçlar her bir klinisyen için ayrı ayrı, tüm grup geneli için (on klinisyen) ve farklı disiplinler (romatologlar ile nefrologlar) arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Histopatolojik değerlendirme altın standart kabul edilerek gruplar arası kıyaslamalar yapılmıştır.

4.3.1. Klinisyenler Arası Uyum

Nefrologlar ve romatologlar kendi içlerinde biyopsi tahminlerinin (normal/mezengial, proliferatif, membranöz ve diğer) uyumu açısından marjinal homojenlik testi ile değerlendirilmiştir. Uyum varsa, uyumun derecesini belirlemek için de kappa istatistiği yapılmıştır. Nefrologlar arasında genel olarak orta derecede uyum olduğu, romatologlar arasındaysa uyum olmadığı görülmüştür. Sonuçlar Tablo 4.3.1.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.1.1. Nefrolog ve romatologların kendi içlerinde uyumlarının analizi

	MHT-p	Kappa değeri (p)		MHT-p	Kappa değeri (p)
Nefrolog-2&3	.055	.527 (<0,001)	Romatolog-1&2	.031	--
Nefrolog-2&4	.093	.561 (<0,001)	Romatolog-1&3	.000	--
Nefrolog-2&6	.289	.550 (<0,001)	Romatolog-1&4	.000	--
Nefrolog-2&1	.457	.545 (<0,001)	Romatolog-2&3	.000	--
Nefrolog-2&5	.932	.373 (<0,001)	Romatolog-2&4	.000	--
Nefrolog-3&6	.382	.437 (<0,001)	Romatolog-3&4	.000	--
Nefrolog-3&5	.055	.395 (<0,001)			
Nefrolog-4&1	.091	.632 (<0,001)			
Nefrolog-6&1	.116	.479 (<0,001)			
Nefrolog-6&5	.390	.332 (<0,001)			
Nefrolog-3&4	.000	--			
Nefrolog-3&1	.003	--			
Nefrolog-4&6	.012	--			
Nefrolog-4&5	.023	--			

MHT: marjinal homojenlik testi

İST gerekip gerekmediği konusundaki nefrolog ve romatologların kendi içlerindeki uyumları bakımından CochranQ testi yapılmıştır. Buna göre hem nefrologların hem de romatologların İST gerekip gerekmediğine ilişkin tahminlerinin her bir grubun kendi içinde uyumlu olmadığı saptanmıştır ($p<0,001$). McNemar testi ile ikili kıyaslamalar yapıldığında da benzer sonuçlar bulunmuştur (veri gösterilmemiştir).

4.3.2. Ek Bilgi İsteme

Ek bilgi isteme oranının nefrologlar için medyan %6 (2.5–34.9; IQR=21.23) romatologlar için %9 (0–32.4; IQR=25.95) olduğu, tüm klinisyenler için ortak olarak ele alındığında ise %6 (0–34.9; IQR=20.6) olduğu görüldü. Ek tetkik olarak en sık, 24 saatlik idrarda protein düzeyinin tekrarlanması (%3,2 sıklıkta), serum lipidleri (%1,2) ve kreatinin klirensinin (%1.1) istendiği görüldü. Daha nadiren idrar kültürü (%0.7), ultrason (%0.7), anti-kardiyolipin antikolar (%0.7), serum potasyum düzeyi (%0.4), serum kreatinin düzeylerinin seyri (%0.3), anti-Ro anti-La ve schirmer testleri ile sekonder Sjogren varlığı (%0.2), serum bikarbonat düzeyi (%0.2), hepatit serolojisi (%0.2), glomeruler filtrasyon oranının zaman içinde seyri (%0.2), ilk biyopsinin detaylı bulguları (%0.2), sistoskopi (%0.2) istenmekteydi. Her biri <0.1 oranında olmak üzere göz dibi, ilaç öyküsü, protein elektroforezi, 24 saatlik idrar miktarı, minör tükürük bezi biyopsisi, spot idrar tekrarı, intravenöz pyelografi, Coombs testi, kan gazı analizi, muayenede ödem durumu ve hipertansiyonun süresinin istendiği durumlar da mevcuttu. Katılımcı sayısı sınırlı olduğu için ($n=10$) romatologlar ile nefrologlar arasında karşılaştırma yapılmadı.

4.3.3. Biyopsi İsteme

Nefrologların olgulardan %56,1±8.1' ine (45.2-66.8), romatologlarınsa %63.1±15.4 'üne (41.9-76.3) biyopsi önerdikleri görüldü. Tüm katılımcılar için değerlendirildiğinde ise olguların ortalama %58,9±11,3'ünde biyopsinin gerekli görüldüğü saptandı. Benzer şekilde sadece on kişi tarafından değerlendirme yapıldığı için nefrologlar ile romatologlar arasında karşılaştırma yapılmadı.

4.3.4. Klinik Ön Tanıların Dağılımı

Klinisyenlerin, yalnızca verilen klinik ve laboratuvar parametrelerine bakarak böbrek tutuluşunun ne olduğuna ilişkin yaptıkları tahminler 'klinik ön tanı' olarak adlandırıldı. Buna göre 10 klinisyenin yanıtlarının ortalaması alındığına olguların %40,5'inin Grup-1 (normal/mezengial), %39'unun Grup-2 (proliferatif), %10,6'sının Grup-3 (membranöz) ve %7,3'ünün Grup-4 (diğer tanımlar) klinik ön tanısı aldığı görüldü. (Tablo 4.3.4.1.).

Tablo 4.3.4.1. Klinisyenlerin tanıya ilişkin tahminlerinin dağılımı

Değerlendiren	Grup-1 (normal/mezengial) n (%)	Grup-2 (proliferatif) n (%)	Grup-3 (membranöz) n (%)	Grup-4 (diğer) n (%)
Romatolog-1	84 (34.9)	134 (55.6)	18 (7.5)	5 (2.1)
Romatolog-2	75 (31.1)	129 (53.5)	21 (8.7)	13 (5.4)
Romatolog-3	124 (51.5)	99 (41.1)	16 (6.6)	0
Romatolog-4	89 (37.0)	75 (31.1)	30 (12.4)	46 (19.1)
<i>Ortalama-Rom %</i>	38.6	42.4	8.8	6.7
Nefrolog-1	96 (39.8)	102 (42.3)	28 (11.6)	13 (5.4)
Nefrolog-2	113 (46.9)	87 (36.1)	17 (7.1)	24 (10.0)
Nefrolog-3	77 (32.0)	105 (43.6)	31 (12.9)	24 (10.0)
Nefrolog-4	108 (44.9)	92 (38.2)	22 (9.1)	11(4.6)
Nefrolog-5	92 (38.2)	75 (31.1)	56(23.2)	10 (4.1)
Nefrolog-6	127 (52.7)	53 (22.0)	25 (10.4)	32 (13.3)
<i>Ortalama-Nef %</i>	42.4	35.6	12.4	7.9
Ortalama %	40.5	39.0	10.6	7.3

4.3.5. Tedavi Önerisi

Klinisyenlerin klinik ön tanılarına göre İST tercihleri değerlendirildi. Membranöz olduğunu tahmin ettikleri olguların %50,25'ine siklofosfamid önerdikleri bunu azatiyoprin, mikofenolat mofetil ve siklosporinin (sırasıyla %23,7, %5,8, %2,7) izlediği; %16.86 olguda ise yalnızca kortikosteroid tedavi (%69'una 1 mg/kg, %9'una 0,5 mg/kg, %2'sine 0,25 mg/kg) önerdikleri görüldü. Proliferatif olduğunu tahmin ettikleri olgularda da ilk tercih edilen İS ajanı yine siklofosfamiddi (%65,8). Bunu %16,8 ile azatiyoprin, %5,2 ile mikofenolat mofetil ve çok düşük oranda rituksimab (%0,2) izlemekteydi. Tüm olgularda İS

tedavi ile birlikte kortikosteroid (%73,5'ine 1 mg/kg dozda) de önerilmişti. %7,5 olguya ise İS olmaksızın yalnızca kortikosteroid (tümüne 1 mg/kg dozda) önerilmiş olduğu görüldü.

4.4. Klinik Ön Tanıların Histopatolojik Sonuçlarla Karşılaştırması

Klinisyenlerin, farklı histopatolojik tanı gruplarını doğru tahmin etme oranları incelendi. Buna göre, sonucu doğru tahmin etme oranlarının farklı histopatolojik gruplarda anlamlı şekilde fark gösterdiği saptandı ($p<0,001$). Genel olarak tüm katılımcıların normal/mezengial ya da proliferatif gibi uç grupları daha yüksek oranda doğru tahmin ettiği ancak membranöz ve diğer gruplarındaki olguları tahmin etmede zorlandıkları görüldü. Her bir klinisyenin farklı tanı grupları için doğru tahmin oranlarının dağılımı Tablo 4.4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.1. Detaylı biyopsi tanılarına göre doğru tahmin oranlarının dağılımı

Değerlendiren	Normal/mezengial Doğru tahmin (%)	Proliferatif Doğru tahmin (%)	Membranöz Doğru tahmin (%)	Diğer Doğru tahmin (%)	p (kikare)
Romatolog-1	71.0	70.0	17.6	21.4	<0.001
Romatolog-2	66.7	69.6	29.4	7.1	<0.001
Romatolog-3	82.9	54.7	6.3	0	<0.001
Romatolog-4	75.7	40.3	17.6	21.4	<0.001
Nefrolog-1	82.6	56.8	17.6	21.4	<0.001
Nefrolog-2	82.9	52.1	5.9	42.9	<0.001
Nefrolog-3	70.6	58.3	18.8	35.7	<0.001
Nefrolog-4	84.8	52.6	23.5	15.4	<0.001
Nefrolog-5	77.3	43.1	47.1	15.4	<0.001
Nefrolog-6	87.0	33.3	5.9	53.8	<0.001
Ortalama	78.2	53.1	18.9	23.5	

Benzer değerlendirme, “İST gerekir” ya da “İST gerekmez” gruplaması esas alınarak tekrarlandı. Bu durumda hem nefrologların hem de romatologların olguların (n=241) biyopsi sonucunu doğru tahmin etme oranının %68'e çıktığı görüldü (sırasıyla oranlar $68\pm4,5$ (60,2-73), $68\pm6,5$ (60,6-73,9)). Romatologlar ve nefrologlar arasında kıyaslama yapılamadı. Ancak klinisyenlerin “İST gerekir” ya da “İST gerekmez” şeklindeki kliniğe dayalı görüşlerinin duyarlılığı, seçiciliği, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri

incelendi. Klinik ve laboratuvar verilerine dayanarak İST gerekip gerekmediğini tahmin etmede klinisyen görüşünün duyarlılığının ortalama %65 (46-78), seçiciliğinin ise %76 (65-91) olduğu hesaplandı. Her bir klinisyenin “İST gerekir” ve “İST gerekmez” dedikleri durumlarda doğruluk oranları, pozitif prediktif değerleri, negatif prediktif değerleri, duyarlılıkları ve seçicilikleri Tablo 4.4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.2. Farklı klinisyenlerin IS gerekip gerekmemesine göre sonucu bilme oranları ve buna göre duyarlılık/seçiciliklerinin dağılımı

Değerlendiren	Duyarlılık	Seçicilik	Pozitif prediktif değer	Negatif prediktif değer	Doğruluk oranı
Romatolog-1	0,77	0,65	0,81	0,60	0,73
Romatolog-2	0,78	0,68	0,83	0,62	0,74
Romatolog-3	0,60	0,74	0,82	0,49	0,65
Romatolog-4	0,54	0,74	0,80	0,46	0,61
<i>Ortalama-Rom</i>	<i>0,67</i>	<i>0,70</i>	<i>0,81</i>	<i>0,54</i>	<i>0,68</i>
Nefrolog-1	0,71	0,78	0,86	0,58	0,73
Nefrolog-2	0,58	0,87	0,89	0,52	0,68
Nefrolog-3	0,73	0,73	0,84	0,57	0,73
Nefrolog-4	0,63	0,79	0,86	0,52	0,69
Nefrolog-5	0,71	0,73	0,84	0,55	0,71
Nefrolog-6	0,46	0,91	0,91	0,47	0,61
<i>Ortalama-Nef</i>	<i>0,64</i>	<i>0,80</i>	<i>0,87</i>	<i>0,53</i>	<i>0,69</i>
Ortalama	0,65	0,76	0,85	0,54	0,69

Rom=Romatologlar, Nef=Nefrologlar

4.5. Klinik Ön Tamyı Etkileyen Faktörlerin Analizi

4.5.1. Klinik Bulguların Etkisi

Klinisyenlerin karşılaştıkları bir olguda İST gerekip gerekmediğine karar verirken hangi klinik özelliklerden etkilendikleri incelendi. Bu amaçla klinik bulgular ile klinisyenlerin tahminleri arasında korelasyon analizi yapıldı (Tablo 4.5.1.1).

Tablo 4.5.1.1. Klinik bulguların klinik ön tanı ile ilişkisi

	Hematüri	KRH olmaması	HT	Böbrek yetmezliği	Proteinüri	Anti-dsDNA	Silendirüri
Romatolog-1	.196** .002 240	-.455** <.001 241	.231** <.001 241	.299** <.001 241	.498** <.001 239	KY	.246** <.001 222
Romatolog-2	.395** <.001 237	-.609** <.001 238	.172** .008 238	.218** .001 238	.619** <.001 237	.229* .018 107	KY
Romatolog-3	.331** <.001 238	-.480** <.001 239	.207** .001 239	.337** <.001 239	.563** <.001 237	KY	KY
Romatolog-4	.173** .007 239	-.459** <.001 240	KY	KY	.396** <.001 238	KY	KY
Nefrolog-1	.357** <.001 238	-.570** <.001 239	.186** .004 239	.229** <.001 239	.685** <.001 237	KY	KY
Nefrolog-2	.339** <.001 240	-.428** <.001 241	.174** .007 241	.255** <.001 241	.581** <.001 239	.322** .001 108	.167* .013 222
Nefrolog-3	.377** <.001 236	-.508** <.001 237	.137* .035 237	.211** .001 237	.509** <.001 235	.362** <.001 106	.142* .037 218
Nefrolog-4	.287** <.001 232	-.497** <.001 233	.226** <.001 233	.280** <.001 233	.623** <.001 232	.208* .680 219	KY
Nefrolog-5	.226** .001 232	-.566** <.001 233	.271** <.001 233	.328** <.001 233	.682** <.001 231	KY	KY
Nefrolog-6	.253** <.001 236	-.354** <.001 237	.247** <.001 237	.433** <.001 237	.446** <.001 235	KY	.151* .026 218

KY: korelasyon yok

Klinisyenlerin çoğu için (7/10) için İST önerme oranı ile proteinüri ile arasında pozitif yönde KRH olmaması ile negatif yönde iyi derecede ilişki olduğu saptandı. Böbrek yetmezliği ve anti-dsDNA pozitifliğiyle orta derecede ilişki vardı. Hipertansiyon, silendirüri ve hematürinin klinisyenlerin İST kararını etkilemediği görüldü. Bu klinik bulgulardan hangisi/hangileri ile sonucun kestirilebileceğinin saptanması için lojistik regresyon analizi yapıldığında ise klinisyenin İST kararını esas olarak etkileyenin proteinüri olduğu görüldü.

Olgularda klinik renal hastalık (KRH) bulgularından sadece biri bulunabileceği gibi çoğu zaman birden fazlası da bulunabilmektedir. Bu amaçla olguların mevcut bulguları incelenmiş ve aşağıdaki klinik renal hastalık alt grupları oluşturulmuştur:

- İzole hematüri
- İzole proteinüri
- İzole böbrek yetmezliği
- Hematüri ve proteinüri
- Hematüri ve böbrek yetmezliği
- Proteinüri ve böbrek yetmezliği
- Hematüri, proteinüri ve böbrek yetmezliği
- KRH olmaması

Bu KRH alt gruplarına göre on klinisyenden her birinin tanıyı doğru tahmin etme oranları belirlenmiş ve ortalamaları alınmıştır (Tablo 4.5.1.2.).

Tablo 4.5.1.2. KRH alt gruplarına göre doğru tahmin etme oranlarının ortalamalarının dağılımı

KRH	% doğru tahmin oranı	
	Ortalama±SD	Aralık
İzole hematüri	37.4±9.1	20.6-50
İzole proteinüri	34.5±7.7	22.5-47.5
Hematüri ve BY	40.0±23.3	0-100
Proteinüri ve BY	47.5±14.7	25-75
İzole böbrek yetmezliği	51.7±14.6	33.3-83.3
Hematüri ve proteinüri	51.9±13.5	22.8-71.9
KRH yok	73.5±2.6	70.4-77.8
Hematüri, proteinüri ve BY	80.9±13.8	44.1-94.1

Bu ortalamalar kıyaslandığında, farklı KRH alt grupları arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0.001$, Friedman varyans analizi). Farkın nereden kaynaklandığını tespit için KRH grupları arasında ikili kıyaslamalar yapıldığında (Wilcoxon Signed Ranks test) biyopsi sonucunun doğru tahmin edilme oranının:

- Klinik renal hastalık bulgusunun olmaması ile hematüri, proteinüri ve böbrek yetmezliğinin bir arada olması (sırasıyla %73,5'e karşın %80,9 p=0.09);
- Tek başına böbrek yetmezliği olması ile hematüri ve proteinürinin bir arada olması (%51,9'a karşın %51,7 p=1)
- İzole hematüri olması ile izole proteinüri olması (%37,4'e karşın %34,5; p=0,51) durumlarında benzer olduğu görülmüştür.

4.5.2. Ek Tetkik İstenmesinin Etkisi

Ek bilgi istenmesinin biyopsi sonucunu tahmin etme oranlarına etkisi incelendi. Olgular her bir hekim için, ek tetkik istenen ve istenmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Bir klinisyen ek tetkik istemediği için değerlendirme dışı bırakıldı. Diğer dokuz klinisyenin 8'i için gruplar arasında, biyopsi sonucunu tahmin etme oranları arasında fark olmadığı görüldü (Tablo 4.5.2.1.).

Tablo 4.5.2.1. Ek tetkik istenmesinin klinik ön tanıya etkisi

Doğru tahmin oranı (%)			
Değerlendiren	Ek bilgi gerekmez	Ek bilgi gerekir	p †
Romatolog-1*	---	---	---
Romatolog-2	62.9	57.1	.558
Romatolog-3	56.0	64.3	.544
Romatolog-4	48.8	46.2	.704
Nefrolog-1	60.3	46.7	.299
Nefrolog-2	55.4	60.7	.428
Nefrolog-3	58.9	16.7	.085
Nefrolog-4	61.8	40.4	.008
Nefrolog-5	53.0	28.6	.077
Nefrolog-6	49.1	22.2	.174

* Ek tetkik istemediği için değerlendirme dışı bırakıldı

†Ki-kare testi uygulanmıştır.

4.5.3. Biyopsi İstenmesinin Etkisi

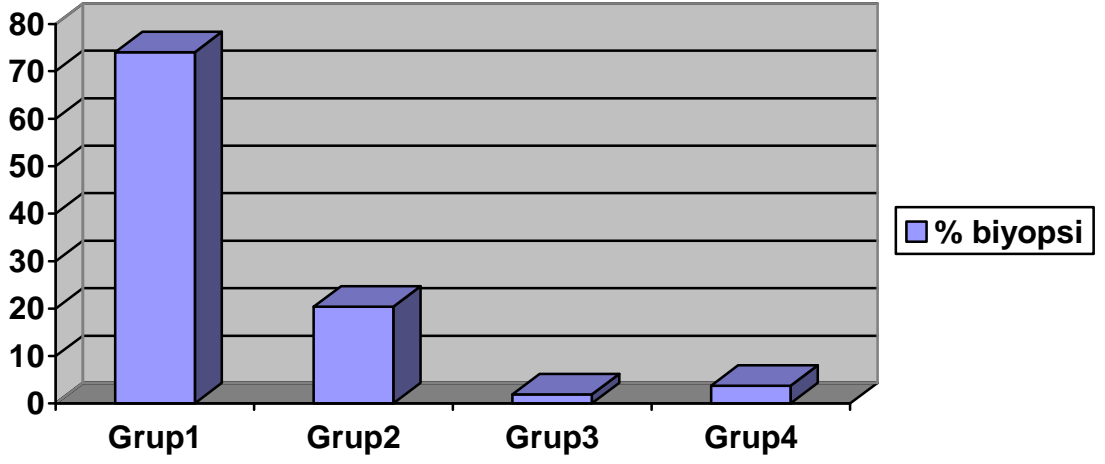
Her bir klinisyen için olgular “biyopsi gerekir” ve “biyopsi gerekmez” dedikleri grup olarak ikiye ayrıldı. Gruplar arasında histopatolojik sonucu doğru tahmin etme oranları (İST gerekip gerekmemesine göre) karşılaştırıldı (Tablo 4.5.3.1.). Hekimlerin yarısında, biyopsiyi gerekli görsün ya da görmesin, bilme oranları arasında fark olmadığı, diğer yarısında ise “biyopsi gerekmez” diye görüş belirttikleri grupta doğru tahmin oranının daha düşük olduğu görüldü. Her bir hekimin, İST gerekeceğini veya gerekmeyeceğini düşündüğü gruplar için ne oranda böbrek biyopsisi önerdiği incelendi. Oranlar karşılaştırıldığında, hekimlerin tümünün İST gerektiğini düşündükleri grupta daha yüksek oranda böbrek biyopsisi önerdikleri görüldü (her biri için kıkare testiyle, $p < 0,001$).

Tablo 4.5.3.1. Biyopsi istenmesinin klinik ön tanıya etkisi

Değerlendiren	Doğru tahmin oranı (%)		p (kikare)
	Biyopsi gerekir	Biyopsi gerekmez	
Romatolog-1	73.9	70.2	.579
Romatolog-2	76.2	71.2	.431
Romatolog-3	82.2	52.6	<.001
Romatolog-4	57.4	66.3	.171
Nefrolog-1	82.2	61.5	<.001
Nefrolog-2	70.2	63.8	.313
Nefrolog-3	79.2	61.4	.003
Nefrolog-4	71.0	65.3	.352
Nefrolog-5	79.5	62.9	.005
Nefrolog-6	68.8	54.7	.026

4.6. Klinik Renal Hastalık Bulgusunun Olmadığı Olguların Değerlendirilmesi

Sessiz lupus nefritine ilişkin değerlendirme yapabilmek amacıyla klinik renal hastalık (KRH) bulgusu olmayan olgular ayrıca ele alınmıştır. KRH bulgusu olmayan toplam 54 olgu olduğu ve bunların %74’ünde biyopsi sonucunun normal ya da mezengial olduğu görülmüştür (Şekil 4.6.1.).



Şekil 4.6.1. Klinik renal hastalık olmayan olgularda biyopsi sonuçlarının dağılımı

KRH olmayan olgular, KRH bulgusu olanlarla demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından karşılaştırılmıştır (Tablo 4.6.1.). Gruplar arasında cinsiyet, kadın/erkek oranı, aile öyküsünün olması ve biyopsi yapıldığında hasta yaşı bakımından fark olmadığı görülmüştür. Hastalık süresinin ise KRH olmayan grupta daha düşük olduğu saptanmıştır.

Klinik özellikler bakımından, KRH olan ve olmayan grupların benzer olduğu ancak fotosensitivitenin KRH olmayan grupta daha az olduğu görülmüştür ($p=0,01$)

İmmünolojik parametrelerden ANA, crithidia, romatoid faktör bakımından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hipokomplementemi oranları benzer bulunmuştur. Yalnızca anti-dsDNA pozitifliğinin oranı KRH olmayan grupta KRH bulgusu olan gruba göre düşük bulunmuştur (%50'ye karşın %69, $p=0,03$).

Laboratuvar bulgularından ESH gruplar arasında benzerken, CRP düzeyleri KRH olmayan grupta daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

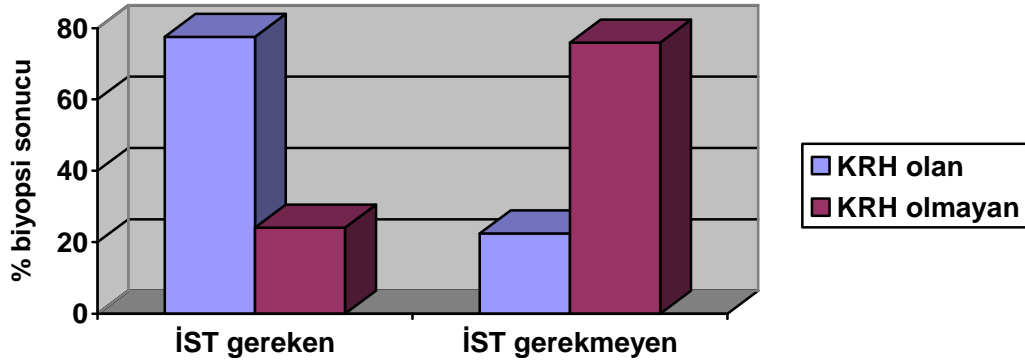
Tablo 4.6.1. KRH bulgusu olan ve olmayan olguların temel özelliklerine göre karşılaştırması

Özellik	KRH (-) Sayı (%) (n=54)	KRH (+) Sayı (%) (n=187)	p
Demografik özellikler			
Cinsiyet (kadın)	46 (85.2)	169 (90.4)	.279 *
Aile öyküsü	1/53 (1.9)	11/184 (6.0)	.230 *
Yaş (yıl)	32 (15-65)	32 (15-64)	.352 †
Hastalık süresi (ay)	24 (1-216)	48 (1-456)	.004 †
Klinik özellikler			
Malar döküntü	24 (44.4)	85 (45.5)	.895*
Diskoid döküntü	4 (7.4)	3 (1.6)	.063*
Fotosensitivite	15 (27.8)	88 (47.1)	.011*
Oral ülser	20 (37.0)	56 (29.9)	.323*
Artrit	32 (59.3)	124 (66.3)	.292*
Serözit	10 (18.5)	55 (29.4)	.103*
Nörolojik tutulum	2 (3.7)	20 (10.7)	.116*
Hematolojik tutulum	24 (44.4)	111 (59.4)	.052*
İmmünolojik parametreler			
ANA pozitifliği	51/53 (96.2)	163/174 (93.7)	.485*
Anti-ds DNA pozitifliği	19/38 (50.0)	91/132 (69.0)	.031*
Crithidia pozitifliği	4/6 (66.7)	73/88 (83.0)	.296 ‡
RF pozitifliği	14/49 (32.7)	28/140 (20.0)	.071*
Hipokomplementemi	153 (85.5)	45 (86.5)	.847*
Laboratuvar			
ESH (mm/saat)	55 (8-141)	54 (2-140)	.616 †
CRP (mg/dl)	3.2 (0.1-9.8)	1.9 (0.08-9.9)	<.001 †

*Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. †Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. ‡Fisher Exact testi ile karşılaştırılmıştır. KRH(-): klinik renal hastalık bulgusu olmayan, KRH(+): klinik renal hastalık bulgusu olan, RF: romatoid faktör, ANA: anti nükleer antikor, CRP: C-reaktif protein

KRH olmayan olgular ile olanların biyopsi sonuçları, İST gerektiren/gerektirmeyen tanı gruplarının oranları bakımından karşılaştırılmıştır. KRH bulgusu olmayan olguların çoğunun (%75,9) İST gerektirmeyen grupta (normal/mezengial/diğer) olduğu, KRH bulgusu olan olguların çoğunluğununsa (%77,5) İST gerektiren (proliferatif/membranöz) grupta olduğu görülmüştür (p<0,001). (Şekil 4.6.2.)

KRH bulgusu varlığına göre biyopsi sonuçlarının dağılımı



Şekil 4.6.2. Klinik renal hastalık bulgusu varlığına göre biyopsi sonuçlarının dağılımı

KRH olmayan olgularda, nefrologların %8,6 oranında, romatologlarınsa %21,2 oranında (genel olarak %13,7) böbrek biyopsisi önerdikleri görülmüştür. Katılımcı sayısı sınırlı olduğu için romatologlar ve nefrologlar arasında kıyaslama yapılmamıştır.

KRH olmayan grupta biyopsi istenen hasta sayıları çok düşük ve KRH olan grupta biyopsi istenen hasta sayıları görece çok yüksek olduğu için biyopsi istenip istenmemesine göre bilme/yanılma oranlarının değişimi kıyaslanamamıştır.

Klinisyenlerin biyopsi istemeleri ve biyopsi sonucuna ilişkin tahminleri birlikte ele alınarak KRH olmayan (Tablo 4.6.2.) ve olanlar (Tablo 4.6.3.) karşılaştırılmıştır.

Klinisyenlerin İST ve böbrek biyopsisinin gerekmediğini düşündükleri ancak biyopsi sonucunun İST gerektiren bir tanıyı gösterdiği, yani hastanın tedaviyi hak ettiği halde alamayacağı ve atlanacağı durumun oranlarının KRH olan ve olmayan gruplarda benzer olduğu görülmüştür (KRH bulgusu olmayanlarda ortalama %18,2, olanlarda ortalama%13,1; $p=0.068$). Öte yandan, klinisyenlerin sadece klinikle (biyopsi yapmadan) İST gerekmediğine doğru olarak karar verebildikleri olguların oranlarının ortalamaları ise anlamlı derecede farklı bulunmuştur (KRH bulgusu olmayanlarda ortalama %66,7, KRH bulgusu olanlarda ortalama %8,9; $p<0,001$). KRH olmayan grupta gerekmediği halde tedavi önerilen hasta olmadığı görülmüştür. Benzer şekilde klinisyenlerin İST gerekmeyeceğini düşündükleri ancak yine de biyopsi önerdikleri ya da biyopsi önermemiş olsalar yanılmış olacakları olgu sayısı da yok denecek kadar azdır, bu nedenle kıyaslama yapılmamıştır.

KRH bulgusu olmayan olgular, histopatolojik sonucu “İST gerektirenler” ve “İST gerektirmeyenler” olarak iki gruba ayrılmış ve gruplar birbirleriyle klinik, serolojik ve laboratuvar özellikleri bakımından karşılaştırılmıştır. Kırk bir (%75,9) olguda histopatolojik sonucun “İST gerektirmeyen” grupta olduğu, 13 (%24,1) olguda ise “İST gerektiren” grupta olduğu görülmüştür. İncelenen özelliklerden, serözit (%46,2’ye karşı %9,8, p=0,008) ve hematolojik tutulum (%69,2’ye karşı %36,6 p=0,04) sıklıklarının “İST gerektiren” olgularda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Artrit, malar döküntü, diskoid döküntü, fotosensitivite, oral ülser, nörolojik tutulum, ANA, anti-dsDNA, RF pozitifliği, hipokomplementemi varlığı, ESH ya da CRP düzeyleri arasında fark saptanmamıştır.

Tablo 4.6.2. KRH olmayan 54 hastaya ilişkin klinik ön tanıların dağılımı

		Değerlendiren									
		N1	N2	N3	N4	N5	N6	R1	R2	R3	R4
Bx gerekir	İST										
	gerekmez										
	n toplam	1	7	1	0	1	5	20	3	2	1
	n doğru (%)	0	4	0		1	2	14	3	1	0
	n yanlış (%)	1	3	1		0	3	6	0	1	1
	İST										
	gerekir	1	2	6	1	1	1	12	4	2	1
	n toplam	1	1	5	0	1	1	5	3	1	1
n doğru (%)	0	1	1	1	0	0	7	1	1	0	
n yanlış (%)											
Toplam bx+		2	9	7	2	2	6	32	8	4	2
Bx gerekmez	İST										
	gerekmez										
	n toplam	52	45	47	50	49	47	22	46	50	52
	n doğru (%)	40	35	38	39	37	38	19	36	38	40
	n yanlış (%)	12	10	9	11	12	9	3	10	12	10
	İST										
	gerekir	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	n toplam					1					
n doğru (%)					0						
n yanlış (%)											
Toplam bx-		52	45	47	51	50	48	22	46	50	52
TOPLAM		54	54	54	53	52	54	54	54	54	54

Tablo 4.6.3. KRH olan 187 hastaya ilişkin klinik ön tanıların dağılımı

		Değerlendiren									
		N1	N2	N3	N4	N5	N6	R1	R2	R3	R4
Bx gerekir	İST										
	gerekmez										
	n _{toplam}	16	50	12	28	9	29	29	21	6	49
	n _{doğru} (%)	6	16	3	4	0	5	11	6	3	7
	n _{yanlış} (%)	10	34	9	24	9	24	18	15	3	42
	İST										
	gerekir	117	102	130	109	106	74	123	144	91	97
	n _{toplam}	104	92	109	93	91	67	106	119	78	77
n _{doğru} (%)	13	10	21	16	15	7	17	25	13	20	
n _{yanlış} (%)											
Toplam bx+		133	152	142	138	115	103	152	166	97	147
Bx gerekmez	İST										
	gerekmez										
	n _{toplam}	40	35	41	41	43	78	18	19	65	32
	n _{doğru} (%)	17	16	16	19	18	29	9	10	19	14
	n _{yanlış} (%)	23	19	25	22	25	49	9	9	46	18
	İST										
	gerekir	12	0	0	4	23	3	17	1	22	8
	n _{toplam}	7			4	17	3	12	1	15	7
n _{doğru} (%)	5			0	6	0	5	0	7	1	
n _{yanlış} (%)											
Toplam bx-		52	35	41	45	68	82	35	20	88	40
TOPLAM		185	187	183	183	183	185	187	186	185	187

TARTIŞMA

Böbrek tutuluşu SLE'lilerin yaklaşık %70'inde ve biyopsi anormallikleri de hemen hemen tümünde görülmektedir (1,163). SLE'de böbrek tutuluşu, kötü prognoz için bağımsız bir risk faktörüdür (164,165). Glomerulonefritli olgularda mortalite, böbrek tutuluşu olmayanlara göre daha fazla olup lupus nefritli olguların yaklaşık %10-25'inde diyaliz gerektiren son dönem böbrek yetmezliği gelişmekte ya da transplantasyon gerekmektedir (151,166-168). Histolojik değerlendirme, prognozun belirlenmesinde "altın standart" olarak kabul edilmekte ve tedavi kararında yol gösterici olmaktadır (1,169).

Öte yandan klinik renal bulgular ve serolojik özellikler ile histolojik tipler arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Klinik bulguların histolojik tipin tayini için prediktif değerinin ancak %30-50 arasında olduğu bildirilmiştir (113). Dolayısıyla klinik prezentasyon altta yatan histolojik tipi tahmin etmeye yardımcı olmamaktadır (170,171). Tartışmalı bu tablo nedeniyle, kliniğimizde "lupus nefriti" ön tanısı ile yapılmış 241 böbrek biyopsisi retrospektif olarak ele alınmıştır. Romatolog ve nefrologlardan oluşan ve farklı üniversitelere bağlı toplam 10 klinisyenden, klinik renal hastalık (KRH) bulgularına dayanarak biyopsi sonuçlarını yorumlamaları ve uygulanması gereken tedavi konusundaki görüşleri istenmiştir.

Demografik özellikleri bakımından olgularımızın genel olarak literatürde bildirilen olgularla benzer özelliklerde olduğu görülmektedir. Olgularımızın %89,2'si kadınlardan oluşmakta olup kadın/erkek oranı 8.3/1 olarak hesaplanmıştır (152,172-175). Ortalama hasta yaşı 33,6 ve medyan hastalık süresi 36 ay olup literatürle uyumludur (169,172,176,177).

Ekstra renal tutuluş ele alındığında, %63,5 oranla lokomotor sistemin olgularımızda en sık etkilenen sistem olduğu görülmüştür. Literatürde de lokomotor sistem tutuluşu, muhtemelen değerlendirme kriterleri arasındaki farklılıklardan dolayı, %49-63 arasında değişik oranlarda bildirilmekle birlikte SLE' de en sık tutulan sistem olarak kabul edilmektedir (172, 178-180).

Raynaud fenomeni %30,4 olguda görülmüştür. Literatürde ise Raynaud fenomeni %18-49 arasında değişen çok farklı sıklıklarda bildirilmektedir (172,175,178,181,182). Bu değişkenlik hasta gruplarının özelliklerinin (etnik ve klinik özellikler, coğrafi ve iklimsel dağılım özellikleri gibi) farklılığından kaynaklanıyor olabilir.

Yine, mukokutanöz tutulum SLE'li olguların %85'inde görülebilmektedir (62,63). Bizim serimizde malar döküntü %45,2, fotosensitivite %42,9, oral ülser %31,5 ve diskoid döküntü %2,9 oranında görülmüştür. Malar döküntü literatürde de %30-70 oranlarında bildirilirken (62,183-185), diskoid döküntü ve fotosensitivitenin literatürde bildirilenin çok daha altında olduğu görülmektedir. Diskoid döküntü SLE'li olguların %15-25'inde bildirilmektedir (62,187) Fotosensitivite ise bazı yayınlarda %60-100 oranında bildirilirken (25,69,178,179,182,187) bazı yayınlarda ise %9 oranında bildirildiği görülmektedir (172). Oranlar arasındaki bu aşırı farklılığın fotosensitivitenin subjektif değerlendirilmesinden, hasta popülasyonlarının genetik farklılıklarından ya da çalışmaların yapıldığı bölgelerin farklı iklim özellikleri gibi çevresel faktörlerden kaynaklandığı düşünülebilir. Nitekim fotosensitivitenin siyah ırkta daha sık görüldüğü bilinmektedir (1) Oral ülser sıklığı ise literatürle uyumludur (70,71,178).

Plevral, perikardiyal ya da peritoneal gibi ayırım yapılmamış olmakla birlikte genel olarak olgularımızın %27,1'inde serözit olduğu saptanmış olup literatürde de benzer oranlar bildirildiği görülmektedir (172,175,178,179,188).

Hematolojik tutuluş oranı değerlendirildiğinde olguların %56'sında (%26'sında lökopeni, %51'inde lenfopeni, %75'inde anemi, %6'sında trombositopeni) saptanmıştır. Buradan olgularımızın genel olarak hematolojik tutuluş sıklığının benzer olmakla birlikte anemi ve lenfopeni sıklığının önceki serilerde bildirilenlerden yüksek, lökopeni ve trombositopeni sıklığına daha düşük olduğu anlaşılmaktadır (1,172,175,178,179). Farklılığın biyopsi öncesi alınan tedavilerden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Nörolojik tutuluş ise olgularımızın %9,1'inde saptanmıştır. Değerlendirme retrospektif olarak yapıldığından psikoz ya da SVO gibi majör tutuluşlu olgular nörolojik tutuluş olarak değerlendirilmiştir. Literatürde de SVO %4,2 ve psikoz %7-11 gibi oranlarda bildirilmekte olup serimizle benzerdir. %80'lerde olabileceği bildirilen kognitif disfonksiyona ilişkin veri retrospektif tasarım nedeniyle elde edilememiştir. (84).

Yine, hipertansiyon %19,9 oranında olup literatürle uyumlu olduğu görülmüştür (175,189).

Serolojik özellikler açısından olguların %94,3'ünde ANA pozitif, %64,7'sinde anti-dsDNA pozitif olup, önceki serilerle benzerdir (175,176,179). Literatürde, Crithidia yöntemi ile anti-dsDNA aktif LN'lerin %94'ünde, nefriti olmayan aktif SLE'lilerin %64'ünde pozitif bildirilmiştir (190). Bizim serimizde aktivite değerlendirilmemiş ve biyopsi sonucu normal/mezengial olan olgular da alınmış olduğu için %81,9 oranında crithidia pozitifliğinin

literatürle uyumlu olduğu düşünülebilir. Romatoid faktör olguların %23,3'ünde pozitif olup literatürle benzerdir (175,191). Hipokomplementemi (C3 ve/veya C4< normal) %85,7 olguda saptanmıştır. Avrupa kaynaklı 704 SLE'li olgunun ele alındığı bir seride hipokomplementemi %71 oranında bildirilmekle birlikte aynı seride böbrek tutuluşu %38'dir (181). Bizim serimizde hipokomplementemi oranının daha yüksek olması muhtemelen LN'i oranının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Serimizde incelenen olguların %58,1'inde biyopsi sonucu proliferatif (grup-2; fokal proliferatif, difüz proliferatif ya da proliferatif değişikliklerle birlikte olan membranöz), %7,1'inde membranöz (grup-3). Önceki serilerin birçoğunda da proliferatif ve membranöz LN oranının benzer olduğu görülmektedir (4,169,175,176,178). Normal ve mezengial (grup-1) LN oranları literatürde %10-22 arasında bildirilmekte olup (4,169,175,178,178) bizim serimizde bu grubun daha fazla (%29) olduğu görülmektedir. KRH bulgusu olmayan hastalara biyopsi yapılması konusunda net bir uzlaşma olmadığı düşünülürse (1,4,6) bu durumun biyopsi endikasyonlarının değişik serilerde farklı olmasından kaynaklanmakta olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda 54 (%22,4) olguya KRH olmaksızın biyopsi yapılmıştır. Biyopsi kararını erken vermiş olmamız da normal/mezengial oranımızın artmasına neden oluyor olabilir.

SLE'li olgularda nadir de olsa lupus nefriti dışında bulgulara da rastlanabilir. Bizim çalışmamızda "diğer" grubunda (grup-4) sınıflanan 14 (%5,8) olgudan 3'ünde kronik glomerulonefrit (LN klas VI), birinde ise regresyonda eski tip IV-V lupus nefriti olup, bu olgularda lezyonların SLE ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Bir olguda kesitin çoğu medulladan geçtiği için biyopsi teknik anlamda yetersiz kabul edilmiştir. Öte yandan diğer 9 olgunun ise SLE ile ilişkili olmayan nefritler olarak sayılabileceği düşünülmüştür. Bu olguların 4'ünde LN bulgusu olmadığı ya da bulguların nonspesifik olduğu; 2 olguda segmental skleroz, bir olguda IgA nefropatisi, bir olguda kronik tubulointerstisyel nefrit, bir olguda benign nefroskleroz rapor edildiği görülmektedir. Literatürde SLE'li olgularda lupus ilişkili olmayan nefrit tanısı olarak en sık amiloidoz bildirilmekle birlikte (192-195), bizim serimizde amiloidoza rastlanmamıştır. Öte yandan Baranowska-Daca ve ark.'nın çalışmasında SLE'li olgulara non-lupus nefrit olarak en sık FSGS bildirilmiştir (196). Bizim serimizde de iki olguda segmental skleroz bulguları saptanmıştır. Her iki olguda da biyopsi raporu bulgularına dayanarak lezyonların eski LN lezyonlarının iyileşmiş ya da ileri dönemi olmadığı düşünülse de çalışmanın retrospektif dizaynı ve preparatların yeniden incelenememiş olması nedeniyle kesin yorum yapmak olanaksızdır. IgA nefropatisi, kronik

TIN ve benign nefroskleroz da daha önceki yayınlarda benzer şekilde non-lupus nefrit olarak bildirilmiştir (196).

Böbrek bulgularının histopatolojik alt tipler ile ilişkisi olup olmadığı değerlendirilmiş ve hematüri, proteinüri, böbrek yetmezliği olan olguların çoğunlukla daha ağır, KRH olmayan olguların ise daha hafif histopatolojik tanılar aldığı gözlenmiştir. Bu gözlemden yola çıkarak lojistik regresyon analizi ile KRH parametrelerinin histopatolojik sonucun kestirimine etkisi incelendiğinde yalnızca proteinürinin, histopatolojik sonucun kestirimine katkısı olduğu görülmüştür. Sonuçlar arasındaki bu farkın nedeninin bağımsız değişkenler arasındaki bağımlılık olduğu düşünülmüştür.

Klinisyenlerin ek bilgi istedikleri olgularda biyopsi sonucunu doğru tahmin etme oranının, ek bilgi istemedikleri olgulara göre daha düşük olacağı öngörülmekteydi. Ancak beklenenin aksine, klinisyenlerin çoğu için (8/9) oranların benzer olduğu görülmüştür. Bu da çalışmamız kapsamında ele alınan klinik, laboratuvar ve immünolojik parametrelerin lupus nefritini değerlendirmede yeterli olduğunu düşündürmektedir.

Kliniğe dayalı tanı yöntemi, altın standart olan böbrek biyopsisi ile karşılaştırıldığında duyarlılığı 0.65, seçiciliği 0.76, pozitif prediktif değeri 0.85 ve negatif prediktif değeri de 0.54 olarak hesaplanmıştır. Buradan, klinik tanı ile İST gerekir (proliferatif ve veya membranöz) denilen olguların %85'inin gerçekten İST gerektiren olgular olduğu, İST gerekmez denilenlerin ise yalnızca %54'ünün gerçekten İST gerekmeyen olgular olduğu, %46'sının ise atlanacağı ve tedavi uygulanmayacağı anlaşılmaktadır. Yani kliniğe dayalı tanının proliferatif ve membranöz olguları dışlama olasılığı oldukça düşüktür. Bu nedenle de böbrek biyopsisi yapmak, özellikle de klinik olarak İST gerekeceği öngörülemeyen olgularda daha kıymetli olmaktadır.

İST gerekliliği klinik olarak da öngörülebilir ciddi LN'ni düşündüren olgularda, prognozun belirlenmesi ve izlemdeki önemi bir kenara bırakılırsa, salt sitotoksik tedavi kararı için tedavi öncesinde böbrek biyopsisi yapılmayabilir (1). Çalışmaya katılan klinisyenlerin pratikteki eğilimlerinin biraz daha farklı olduğu görülmüştür. Klinisyenlerin böbrek biyopsisini, renal tutulumun olup olmadığını öngöremedikleri ya da tutulumun ne düzeyde olduğunu tam olarak kestiremedikleri olgularda daha sık istemiş olacakları hipotetik olarak beklenmiştir. Oysa katılımcıların yarısının, biyopsi önerdikleri ve önermedikleri olgularda sonucu benzer oranlarda doğru tahmin edebildikleri, diğer yarısının ise beklenenin aksine biyopsi önerdikleri olguların sonucunu daha iyi tahmin ettikleri görülmüştür. Ayrıca tüm klinisyenlerin İST gerektiğini düşündükleri grupta daha yüksek oranda böbrek biyopsisi

önerdikleri de saptanmıştır. Bu nedenle böbrek biyopsisinin, en azından bazı olgularda, sonucu öngörülemediği için değil, İST gerektiren proliferatif tutulumlar öngörüldüğü ve tedavi başlanmasına histopatolojik dayanak oluşturmak için istendiği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalar da hastalar ve hekimlerin ciddi renal tutulumu gösteren böbrek biyopsi materyalini gördükleri zaman agresif tedavilere başlamada daha kararlı olduklarını desteklemektedir (157). Bu veriler ışığında İST gerektiği aşikâr olan olgular kadar, olmayan olgularda da biyopsi kararı vermekten kaçınılmaması gerektiği düşünülmektedir.

Klinisyenlerin biyopsi olmadan renal tutulumu doğru tahmin etmesinde klinik renal hastalık bulgularının etkisi de incelenmiştir. Buna göre klinik böbrek tutulumu, eğer sadece hematüri ya da sadece proteinüriden ibaret ise, hekimlerin yalnızca üçte bir kadarı histopatolojik tanıyı doğru olarak öngörebilmektedir. Ancak hem hematüri, hem proteinüri hem de böbrek yetmezliği olan olgularda doğru tahmin oranı %80'lere ulaşmaktadır. Hiç klinik böbrek hastalığı olmayan olguları tahmin etme oranı da benzer biçimde yüksektir (%70). Ankete katılan klinisyenler, arada/ortada kalan klinik böbrek tutulumlarını ise yarı ya da yarıya yakın oranda öngörebilmektedirler. Sonuç olarak klinisyenler, klinik böbrek tutulumunun uç noktalarını (hastalık yok/ ağır hastalık var) iyi öngörebilirken aradaki durumları pek öngörememektedirler. Yalnızca kliniğe dayalı tanının negatif prediktif değerinin düşük olduğu da hatırlanırsa klinisyenlerin kendi kamplarına göre değil, gerekli tetkikleri isteyip (böbrek biyopsisi) sonuçlarına göre hareket etmeleri daha uygun olacaktır.

Serimizde klinik renal hastalık bulgusu olmayan toplam 54 olgu mevcuttur. Bunların yaklaşık %74'ünde biyopsi sonucunun normal ya da mezengial, %22,3'ünde ise proliferatif ve/veya membranöz olduğu görülmüştür. Hastalık süresinin KRH olmayan grupta medyan 24 ay, KRH olan grupta ise 48 ay olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Sessiz LN'li olguların KRH bulguları olan LN'li olgularla karşılaştırılarak ele alındıkları Zabaleta ve ark'nın serisinde normal/mezengial oranı, kendi serileri için %69.96 olarak bildirilirken, önceki serilere ait 204 olgu gözden geçirildiğinde oranın %59,8 olduğu bildirilmektedir (4,5). Aynı seride hastalık süresi sessiz LN grubunda KRH bulgulu LN grubuna göre anlamlı şekilde kısa olmakla birlikte, bizim verilerimizde bu sürenin çok daha kısa olduğu görülmektedir. Sessiz LN'nin aslında SLE'deki böbrek tutuluşunun erken/başlangıç dönemi olduğu da kabul edilirse (4,5), serimizde hastalık süresinin önceki yayınlara göre daha kısa olması nedeniyle normal/mezengial oranının daha yüksek olduğu düşünülebilir (4).

KRH olmayan olgularda fotosensitivite sıklığı ve anti-ds DNA pozitifliğinin daha az, CRP düzeylerinin ise daha yüksek olduğu görülmüştür. Nörolojik ve hematolojik tutulumun

sessiz LN'li olgularda daha az olduğunun bildirildiği seriler olmakla birlikte bizim olgularımızda KRH olan gruptan farksızdır (4). Diğer klinik, immünolojik ve laboratuvar parametreler açısından da gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Anti-ds DNA antikörlerin pozitifliğinin daha düşük oranda olmasının, KRH olmayan olgularda ciddi renal tutulumun daha az olmasından kaynaklandığı ya da hastalık aktivitesinin daha düşük olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Güneşten korunma ile renal tutulumun azaldığı ve fotosensitivitenin renal tutulum gelişmesi ile ilişkili olduğunu destekleyen yayınlar mevcuttur (189,197,198). Çalışmamızda, olgularımızın toplamında fotosensitivite sıklığı %42,9 olup literatürde bildirilene göre biraz daha düşük olmakla birlikte, KRH olmayan olgularımızda olanlara göre belirgin şekilde daha düşüktür (% 27,8'e karşın %47,1; p=0,01). Bunun, iki grup arasındaki renal tutulumun farklılığından kaynaklandığı düşünülebileceği gibi güneşe duyarlılığın daha az olmasının, olguları renal tutulumdan koruduğu da ileri sürülebilir. Çalışmanın retrospektif tasarımı bu konuda ileri yorum yapmaya engel olmaktadır.

Klinisyenlerin sadece klinik bilgilere dayanarak (biyopsi yapmadan) İST gerekmediğine doğru olarak karar verebildikleri olguların oranları, KRH bulgusu olmayanlarda ortalama %66,7 iken KRH bulgusu olanlarda ortalama %8,9 bulunmuştur (p<0.001). Bu nedenle KRH bulgusu olmayanlarda böbrek biyopsisi yapılmasına gerek olmadığı düşünülebilir. Literatürde de bu grupta biyopsi yapılmaması önerilmektedir (1). Ancak diğer taraftan bakıldığında ise KRH olmayan olguların üçte birinde İST endikasyonu konusunda klinisyenlerin yanlış yargıya vardıkları da anlaşılmaktadır. Bu nedenle KRH olmayan olgular arasında yüksek riskli olguların ayırt edilmesini ve renal anormallik olmasa bile biyopsi yapılmasına dayanak oluşturacak klinik ya da laboratuvar belirteçlere ihtiyaç vardır. Çalışmamızda KRH bulgusu olmayan grupta, biyopsi sonucuna göre İST gerekenlerin gerekmeyenlerden ayırt edilebilmesini sağlayan bir hastalık özelliği olup olmadığı da değerlendirilmiştir. Değerlendirilen parametreler içinde, yalnızca serözit (%46,2'ye karşı %9,8, p=0,008) ve hematolojik tutuluş sıklığının (%69,2'ye karşı %36,6 p=0,04) İST gerektiren grupta anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer böbrek dışı tutulumlar, immünolojik belirteçler, akut faz yanıtları arasında ise fark saptanmamıştır. Yine de olgu sayısının azlığı nedeniyle bu verinin daha ileri çalışmalarla doğrulanması gerekir. Sonuç olarak, KRH olmayan olgularda ciddi renal tutulum olabileceğine işaret eden net bir ekstrarenal bulgu olmadığından, böbrek biyopsisi dışında uygun tedavi kararını belirleyecek bir alternatif henüz gözükmemektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

SLE’de klinik renal hastalık bulgularının böbrek tutuluşu ile ilişkisinin değerlendirildiği bu çalışmada:

- Böbrek bulgularından hematüri, proteinüri, böbrek yetmezliğinin çoğunlukla daha ağır, hiçbir KRH bulgusu olmamasının ise daha hafif histopatolojik tanılar ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, yalnızca proteinürinin histopatolojik sonucun kestirimine katkısı olduğu görülmüştür.
- Klinisyenlerin çoğu (7/10) için İST önerme kararı ile proteinüri arasında pozitif yönde KRH bulgusu olmaması ile negatif yönde iyi derecede ilişki olduğu saptanmıştır. Böbrek yetmezliği ve anti-dsDNA pozitifliğiyle orta derecede ilişki olduğu görülmüştür. Hipertansiyon, silendirüri ve hematürinin klinisyenlerin İST kararını etkilemediği görülmüştür. Öte yandan ileri analizde ise klinisyenin İST kararını esas olarak etkileyenin proteinüri olduğu görülmüştür.
- Kliniğe dayalı tanı yönteminin duyarlılığının %65, seçiciliğinin %76, pozitif prediktif değerinin %85 ve negatif prediktif değerinin de %54 olduğu anlaşılmıştır. Dolayısıyla kliniğe dayalı tanının proliferatif ve membranöz olguları dışlayabilme olasılığının oldukça düşük olduğu görülmektedir. Bu nedenle böbrek biyopsisi yapmanın, özellikle de klinik olarak İST gerekeceği öngörülemeyen olgularda, daha kıymetli olduğu ortaya çıkmaktadır.
- Yalnızca klinik bulgulara dayanarak, böbrek tutulumunun normal-mezengial ya da proliferatif gibi uç noktalarının hekimler tarafından iyi öngörülebildiği fakat diğer histopatolojik tiplerde yanılma oranlarının arttığı anlaşılmaktadır. Bu gibi olgularda böbrek biyopsisi yapılarak sonuçlarına göre hareket edilmesi daha uygun olacaktır.
- İST gerektiği aşikâr olan olgular kadar, olmayan olgularda da biyopsi kararı vermekten kaçınılmaması gerektiği düşünülmektedir.
- SLE’li olgularda nadir de olsa lupus nefriti dışında bulgulara da rastlanabilir.
- KRH bulgusu olmayan olgular arasında da proliferatif değişiklikler gösteren histopatolojik tutulumlar olabilmektedir. Bu olguların ayırt edilebilmesini sağlayacak ve renal anormallik olmasa bile biyopsi yapılmasına dayanak oluşturacak yeni klinik ya da laboratuvar belirteçlere ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Tassioulas IO, Boumpas DT. Clinical features and treatment of systemic lupus erythematosus. "Kelley's Texbook of Rheumatology" (Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS)'de. 8.baskı, Saunders Elsevier Press: Philadelphia; 2009:1263-1300
2. Molino C, Fabbian F, Longhini C. Clinical approach to lupus nephritis: recent advances. Eur J Intern Med. 2009 Sep;20(5):447-53. Epub 2009 Feb 4. Review.
3. Hill GS, Hinglais N, Tron F, Bach JF. Systemic lupus erythematosus. Morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy. Am J Med 1978, 64:61-79
4. Zabaleta-Lanz ME, Muñoz LE, Tapanes FJ, Vargas-Arenas RE, Daboin I, Barrios Y, Pinto JA, Bianco NE. Further description of early clinically silent lupus nephritis. Lupus. 2006;15(12):845-51.
5. Zabaleta-Lanz M, Vargas-Arenas RE, Tápanes F, Daboin I, Atahualpa Pinto J, Bianco NE. Silent nephritis in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2003;12(1):26-30.
6. Cameron JS. Clinical manifestations of lupus nephritis. "Rheumatology and the Kidney" (Adu D, Emery P, Madaio MP)'de. Oxford University Press: Philadelphia; 2003:17-33.
7. Casciola-Rosen L., Rosen A.: Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: A potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. Lupus 1997; 6:175-180.
8. Katz J.B., Limpanasithikul W., Diamond B.: Mutational analysis of an autoantibody: Differential binding and pathogenicity. J Exp Med 1994; 180:925-932.
9. Frenchi G., Putterman C., Diamond B.: The structure and derivation of antibodies and autoantibodies. "Dubois' Lupus Erythematosus" (Wallace D.R., Hahn B.H.)'da, 7.baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:408-431.
10. Shlomchik M, Mascelli M, Shan H, Radic MZ, Pisetsky D, Marshak-Rothstein A, Weigert M. Anti-DNA antibodies from autoimmune mice arise by clonal expansion and somatic mutation. J Exp Med 1990 Jan 1; 171(1):265-292.
11. Tillman DM, Jou NT, Hill RJ, Marion TN. Both IgM and IgG anti-DNA antibodies are the products of clonally selective B cell stimulation in (NZB x NZW)F1 mice. J Exp Med 1992 Sep 1; 176(3):761-779.
12. Hahn B.H.: Antibodies to DNA. N Engl J Med 1998; 338:1359-1368.

13. van Es JH, Gmelig Meyling FH, van de Akker WR, Aanstoot H, Derksen RH, Logtenberg T. Somatic mutations in the variable regions of a human IgG anti-double-stranded DNA autoantibody suggest a role for antigen in the induction of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1991 Feb 1; 173(2):461-470.
14. Ohnishi K, Ebling FM, Mitchell B, Singh RR, Hahn BH, Tsao BP. Comparison of pathogenic and non-pathogenic murine antibodies to DNA: Antigen binding and structural characteristics. *Int Immunol* 1994 Jun; 6(6):817-830.
15. Ehrenstein MR, Katz DR, Griffiths MH, Papadaki L, Winkler TH, Kalden JR, Isenberg DA. Human IgG anti-DNA antibodies deposit in kidneys and induce proteinuria in SCID mice. *Kidney Int* 1995 Sep; 48(3):705-711.
16. Burlingame R.W., Rubin R.L.: Autoantibody to the nucleosome subunit (H2A-H2B)-DNA is an early and ubiquitous feature of lupus-like conditions. *Mol Biol Rep* 1996; 23(3-4):159-166.
17. Maddison P.J., Reichlin M.: Deposition of antibodies to a soluble cytoplasmic antigen in the kidneys of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1979; 22:858-863.
18. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001 Nov; 7(11):1189-1193.
19. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: From pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006 Feb; 65(2):144-148.
20. Tsokos G.C., Balow J.E.: Phenotypes of T lymphocytes in systemic lupus erythematosus: Decreased cytotoxic/suppressor subpopulation is associated with deficient allogeneic cytotoxic responses rather than with concanavalin A-induced suppressor cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 26:267-276.
21. Viglianti GA, Lau CM, Hanley TM, Miko BA, Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A. Activation of autoreactive B cells by CpG dsDNA. *Immunity* 2003 Dec; 19(6):837-847.
22. Christensen SR, Kashgarian M, Alexopoulou L, Flavell RA, Akira S, Shlomchik MJ. Toll-like receptor 9 controls anti-DNA autoantibody production in murine lupus. *J Exp Med* 2005 Jul 18; 202(2):321-331.
23. Lau CM, Broughton C, Tabor AS, Akira S, Flavell RA, Mamula MJ, Christensen SR, Shlomchik MJ, Viglianti GA, Rifkin IR, Marshak-Rothstein A. RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement. *J Exp Med* 2005 Nov 7; 202(9):1171-1177.

24. Marshak-Rothstein A.: Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:823-835.
25. Casciola-Rosen L.A., Anhalt G., Rosen A.: Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994; 179:1317-1330.
26. Casiano C.A., Ochs R.L., Tan E.M.: Distinct cleavage products of nuclear proteins in apoptosis and necrosis revealed by autoantibody probes. *Cell Death Differ* 1998; 5:183-190.
27. Distler JH, Huber LC, Gay S, Distler O, Pisetsky DS. Microparticles as mediators of cellular cross-talk in inflammatory disease. *Autoimmunity* 2006 Dec; 39 (8):683-690.
28. Salmon J.E.: Abnormalities in immune complex clearance and Fcγ receptor function. "Dubois' Lupus Erythematosus" (Wallace D.J., Hahn B.H)'da, 7. baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:191-213.
29. Atkinson J.P., Schifferli J.A.: Complement system and systemic lupus erythematosus. *Lupus: Molecular and Cellular Pathogenesis*, Totowa, NJ: Humana Press; 1999.
30. Grammer A.C., Lipsky P.E.: B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2003; 5(Suppl 4):S22-S27.
31. Tsokos GC, Wong HK, Enyedy EJ, Nambiar MP. Immune cell signaling in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2000 Sep; 12(5):355-363.
32. Filaci G, Bacilieri S, Fravega M, Monetti M, Contini P, Ghio M, Setti M, Puppo F, Indiveri F. Impairment of CD8+ T suppressor cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001 May 15; 166(10):6452-6457.
33. Schwarting A, Wada T, Kinoshita K, Tesch G, Kelley VR. IFN-gamma receptor signaling is essential for the initiation, acceleration, and destruction of autoimmune kidney disease in MRL-Fas(lpr) mice. *J Immunol* 1998 Jul 1; 161(1):494-503.
34. Forabosco P, Gorman JD, Cleveland C, Kelly JA, Fisher SA, Ortmann WA, Johansson C, Johanneson B, Moser KL, Gaffney PM, Tsao BP, Cantor RM, Alarcón-Riquelme ME, Behrens TW, Harley JB, Lewis CM, Criswell LA. Meta-analysis of genome-wide linkage studies of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2006 Oct; 7(7):609-614.
35. Yang Y, Chung EK, Zhou B, Lhotta K, Hebert LA, Birmingham DJ, Rovin BH, Yu CY. The intricate role of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus. *Curr Dir Autoimmun* 2004; 7:98-132.
36. Harley J.B., Kelly J.A., Kaufman K.M.: Unraveling the genetics of systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 2006; 28:119-130.

37. Gaffney PM, Kearns GM, Shark KB, Ortmann WA, Selby SA, Malmgren ML, Rohlf KE, Ockenden TC, Messner RP, King RA, Rich SS, Behrens TW. A genome-wide search for susceptibility genes in human systemic lupus erythematosus sib-pair families. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 Dec 8; 95(25):14875-14879.
38. Bell DA, Rigby R, Stiller CR, Clark WF, Harth M, Ebers G. HLA antigens in systemic lupus erythematosus: Relationship to disease severity, age at onset, and sex. *J Rheumatol* 1984 Aug; 11(4):475-479.
39. Schur PH, Marcus-Bagley D, Awdeh Z, Yunis EJ, Alper CA. The effect of ethnicity on major histocompatibility complex complement allotypes and extended haplotypes in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990 Jul; 33(7):985-992.
40. Kachru RB, Sequeira W, Mittal KK, Siegel ME, Telischi M. A significant increase of HLA-DR3 and DR2 in systemic lupus erythematosus among blacks. *J Rheumatol* 1984 Aug; 11(4):471-474. (39)
41. Agnello V.: Lupus diseases associated with hereditary and acquired deficiencies of complement. *Springer Semin Immunopathol* 1986; 9(2-3):161-178.
42. Graham RR, Ortmann WA, Langefeld CD, Jawaheer D, Selby SA, Rodine PR, Baechler EC, Rohlf KE, Shark KB, Espe KJ, Green LE, Nair RP, Stuart PE, Elder JT, King RA, Moser KL, Gaffney PM, Bugawan TL, Erlich HA, Rich SS, Gregersen PK, Behrens TW. Visualizing human leukocyte antigen class II risk haplotypes in human systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet* 2002 Sep; 71(3):543-553.
43. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, Stevens MB. Systemic lupus erythematosus: A review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine (Baltimore)* 1985 Sep; 64(5):285-295.
44. D'Alfonso S, Rampi M, Bocchio D, Colombo G, Scorza-Smeraldi R, Momigliano-Richardi P. Systemic lupus erythematosus candidate genes in the Italian population: Evidence for a significant association with interleukin-10. *Arthritis Rheum* 2000 Jan; 43(1):120-128.
45. Bottini N, Vang T, Cucca F, Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunol* 2006 Aug; 18(4):207-213.
46. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF, Gonzales B, Novitzke J, Kern M, Moser KL, Begovich AB, Carlton VE, Li W, Lee AT, Ortmann W, Behrens TW, Gregersen PK. Analysis of families in the Multiple Autoimmune Disease Genetics Consortium (MADGC) collection: The PTPN22 620W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet* 2005 Apr; 76(4):561-571.

47. Prokunina L, Castillejo-López C, Oberg F, Gunnarsson I, Berg L, Magnusson V, Brookes AJ, Tentler D, Kristjansdóttir H, Gröndal G, Bolstad AI, Svenungsson E, Lundberg I, Sturfelt G, Jönssen A, Truedsson L, Lima G, Alcocer-Varela J, Jonsson R, Gyllensten UB, Harley JB, Alarcón-Segovia D, Steinsson K, Alarcón-Riquelme ME. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet* 2002 Dec; 32(4):666-669.
48. Sigurdsson S, Nordmark G, Göring HH, Lindroos K, Wiman AC, Sturfelt G, Jönsen A, Rantapää-Dahlqvist S, Möller B, Kere J, Koskenmies S, Widén E, Eloranta ML, Julkunen H, Kristjansdóttir H, Steinsson K, Alm G, Rönnblom L, Syvänen AC. Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet* 2005 Mar; 76(3):528-537.
49. Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, Reddy MV, Plenge RM, Bauer JW, Ortmann WA, Koeuth T, González Escribano MF; Argentine and Spanish Collaborative Groups, Pons-Estel B, Petri M, Daly M, Gregersen PK, Martín J, Altshuler D, Behrens TW, Alarcón-Riquelme ME. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2006 May; 38(5):550-555.
50. Kelly JA, Thompson K, Kilpatrick J, Lam T, Nath SK, Gray-McGuire C, Reid J, Namjou B, Aston CE, Bruner GR, Scofield RH, Harley JB. Evidence for a susceptibility gene (SLEH1) on chromosome 11q14 for systemic lupus erythematosus (SLE) families with hemolytic anemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002 Sep 3; 99(18):11766-11771.
51. Nath SK, Kelly JA, Reid J, Lam T, Gray-McGuire C, Namjou B, Aston CE, Harley JB. SLEB3 in systemic lupus erythematosus (SLE) is strongly related to SLE families ascertained through neuropsychiatric manifestations. *Hum Genet* 2002 Jul; 111(1):54-58.
52. Quintero-Del-Rio AI, Kelly JA, Kilpatrick J, James JA, Harley JB. The genetics of systemic lupus erythematosus stratified by renal disease: Linkage at 10q22.3 (SLEN1), 2q34-35 (SLEN2), and 11p15.6 (SLEN3). *Genes Immun* 2002 Oct; 3(Suppl 1):S57-S62. (51)
53. Quintero-del-Rio AI, Kelly JA, Garriott CP, Hutchings DC, Frank SG, Aston CE, Harley JB. SLEN2 (2q34-35) and SLEN1 (10q22.3) replication in systemic lupus erythematosus stratified by nephritis. *Am J Hum Genet* 2004 Aug; 75(2):346-348.
54. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Parks CG, Gilkeson GS. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998 Oct; 41(10):1714-1724.
55. Lahita R.G.: Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2000; 26:951-968.

56. Lu Q, Tresmer L, Wu A, Ray D, Richardson B. Women and lupus: The inactive X awakens. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (suppl):S775.
57. Gross AJ, Hochberg D, Rand WM, Thorley-Lawson DA. EBV and systemic lupus erythematosus: A new perspective. *J Immunol* 2005 Jun; 174(11):6599-6607.
58. Sánchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995 Mar; 122 (6):430-433.
59. Rider V, Li X, Peterson G, Dawson J, Kimler BF, Abdou NI. Differential expression of estrogen receptors in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006 Jun; 33(6):1093-1101.
60. Rubin R.L.: Drug-induced lupus. "Dubois' Lupus Erythematosus" (Wallace DJ, Hahn BH)'da, 7. Baskı. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:870-900.
61. Malinow MR, Bardana EJ Jr, Pirofsky B, Craig S, McLaughlin P. Systemic lupus erythematosus-like syndrome in monkeys fed alfalfa sprouts: Role of a nonprotein amino acid. *Science* 1982 Apr; 216(4544):415-417.
62. Patel P., Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin* 2002; 20:373-385.v
63. Gilliam J.N., Sontheimer R.D.: Skin manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis* 1982; 8:207-218.
64. Gilliam J.N., Sontheimer R.D.: Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Rheum Dis* 1982; 8:343-352.
65. Wollina U, Barta U, Uhlemann C, Oelzner P. Lupus erythematosus-associated red lunula. *J Am Acad Dermatol* 1999 Sep; 41(3 Pt 1):419-421.
66. Rowell N.R., Beck J.S., Anderson J.R.: Lupus erythematosus and erythema multiforme-like lesions: A syndrome with characteristic immunological abnormalities. *Arch Dermatol* 1963; 88:176-180.
67. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: A survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991 Aug; 21(1):55-64.
68. Wysesbeek AJ, Leibovici L, Amit M, Weinberger A. Alopecia in systemic lupus erythematosus: Relation to disease manifestations. *J Rheumatol* 1991 Aug; 18(8):1185-1186.
69. Hruza L.L., Pentland A.P.: Mechanisms of UV-induced inflammation. *J Invest Dermatol* 1993; 100:35S-41S.
70. Urman JD, Lowenstein MB, Abeles M, Weinstein A. Oral mucosal ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978 Jan-Feb; 21(1):58-61.

71. Jonsson R, Heyden G, Westberg NG, Nyberg G. Oral mucosal lesions in systemic lupus erythematosus—a clinical, histopathological and immunopathological study. *J Rheumatol* 1984 Feb; 11(1):38-42.
72. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Nasal-septal perforation in systemic lupus erythematosus—time for a closer look. *J Rheumatol* 1999 Sep; 26(8):1854-1855.
73. van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhupus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998 Sep; 57(9):540-544.
74. Reilly PA, Evison G, McHugh NJ, Maddison PJ. Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990 Jun; 17(6):777-784.
75. Panush RS, Edwards NL, Longley S, Webster E. ‘Rhupus’ syndrome. *Arch Intern Med* 1988 Jul; 148(7):1633-1636.
76. Wright S, Filippucci E, Grassi W, Grey A, Bell A. Hand arthritis in systemic lupus erythematosus: An ultrasound pictorial essay. *Lupus* 2006; 15(8):501-506.
77. Furie R.A., Chartash E.K.: Tendon rupture in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1988; 18:127-133.
78. Hahn B.H., Yardley J.H., Stevens M.B.: “Rheumatoid” nodules in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1970; 72:49-58.
79. Sugimoto H, Hyodoh K, Kikuno M, Furuse M. Periarticular calcification in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999 Mar; 26(3):574-579.
80. Isenberg D.A., Snaith M.L.: Muscle disease in systemic lupus erythematosus: A study of its nature, frequency and cause. *J Rheumatol* 1981; 8:917-924.
81. Tsokos G.C., Moutsopoulos H.M., Steinberg A.D.: Muscle involvement in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1981; 246:766-768.
82. Halland AM, Klemp P, Botes D, Van Heerden BB, Loxton A, Scher AT. Avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus: The role of magnetic resonance imaging. *Br J Rheumatol* 1993 Nov; 32(11):972-976.
83. American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42:599-608.
84. Ainiäla 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 Oct; 45(5):419-423.

85. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, Valdez CR, Escalante A, del Rincón I, Gronseth G, Rhine CB, Padilla P, McGlasson D. Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002 Apr; 58(8):1214-1220.
86. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: Attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004 Nov; 31(11):2156-2162.
87. Shiozawa S, Kuroki Y, Kim M, Hirohata S, Ogino T. Interferon-alpha in lupus psychosis. *Arthritis Rheum* 1992 Apr; 35(4):417-422.
88. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: An analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000 Feb; 59(2):120-124.
89. Cervera R, Asherson RA, Font J, Tikly M, Pallarés L, Chamorro A, Ingelmo M. Chorea in the antiphospholipid syndrome: Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Balt)* 1997 May; 76(3):203-212.
90. Omdal R, Løseth S, Torbergsen T, Koldingsnes W, Husby G, Mellgren SI. Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus—a longitudinal study. *Acta Neurol Scand* 2001 Jun; 103(6):386-391.
91. Björnådal L, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekbom A. Cardiovascular disease a hazard despite improved prognosis in patients with systemic lupus erythematosus: Results from a Swedish population based study 1964-95. *J Rheumatol* 2004 Apr; 31(4):713-719.
92. Roldan C.A., Shively B.K., Crawford M.H.: An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1996; 335:1424-1430.
93. Orens J.B., Martinez F.J., Lynch 3rd J.P.: Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 1994; 20:159-193.
94. Fishback N., Koss M.N.: Pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1:368-375.
95. Mathlouthi A, Ben M'rad S, Merai S, Kovitz KL, Slabbynck H, Djenayah F. Massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus: Thoracoscopic and immunohistological findings. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998 Feb; 53(1):34-36.
96. Haupt H.M., Moore G.W., Hutchins G.M.: The lung in systemic lupus erythematosus: Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 1981; 71:791-798.

97. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1996 Feb; 166(2):301-307.
98. Groen H, ter Borg EJ, Postma DS, Wouda AA, van der Mark TW, Kallenberg CG. Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold capillary patterns. *Am J Med* 1992 Dec; 93(6):619-627.
99. Myers J.L., Katzenstein A.A.: Microangiitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage. *Am J Clin Pathol* 1986; 85:552-556.
100. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus: Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Balt)* 1997 May; 76(3):192-202.
101. Thompson PJ, Dhillon DP, Ledingham J, Turner-Warwick M. Shrinking lungs, diaphragmatic dysfunction, and systemic lupus erythematosus. *Am Rev Respir Dis* 1985 Oct; 132(4):926-928.
102. Kojima M, Nakamura S, Morishita Y, Itoh H, Yoshida K, Ohno Y, Oyama T, Asano S, Joshita T, Mori S, Suchi T, Masawa N. Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: A clinicopathological and immunohistological study of 21 cases. *Pathol Int* 2000 Apr; 50(4):304-312.
103. Piliero P., Furie R.: Functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20:185-189.
104. Habib G.S., Saliba W.R., From P.: Pure red cell aplasia and lupus. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31:279-283.
105. Liu H, Ozaki K, Matsuzaki Y, Abe M, Kosaka M, Saito S. Suppression of haematopoiesis by IgG autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1995 Jun; 100(3):480-485.
106. Keeling D.M., Isenberg D.A.: Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993; 7:199-207.
107. Rivero S.J., Diaz-Jouanen E., Alarcon-Segovia D.: Lymphopenia in systemic lupus erythematosus: Clinical, diagnostic, and prognostic significance. *Arthritis Rheum* 1978; 21:295-305.
108. Pujol M, Ribera A, Vilardell M, Ordi J, Feliu E. High prevalence of platelet autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol* 1995 Jan; 89(1):137-141.
109. Sultan S.M., Ioannou Y., Isenberg D.A.: A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxf)* 1999; 38:917-932.

110. Jovaisas A., Kraag G.: Acute gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Can J Surg* 1987; 30:185-188.
111. Runyon B.A., LaBrecque D.R., Anuras S.: The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus: Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med* 1980; 69:187-194.
112. Ushiyama O, Ushiyama K, Koarada S, Tada Y, Suzuki N, Ohta A, Oono S, Nagasawa K. Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000 Sep; 59(9):705-708.
113. Appel GB, Silva FG, Pirani CL: Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): A study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 75:371–410, 1978
114. Churg J, Sobin LH: *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Disease*, Tokyo, Igaku-Shoin, 1982
115. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ: *Renal Disease: Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, 2nd ed., New York, Tokyo, Igaku-Shoin, 1995
116. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M; 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 Feb; 65(2): 521–530.
117. Hochberg M.C.: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725.
118. Griffiths B., Mosca M., Gordon C.: Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19:685-708.
119. Urowitz M.B., Gladman D.D.: Measures of disease activity and damage in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12:405-413.
120. Hay E, Gordon C, Emery P. Assessment of lupus: where are we now? *Ann Rheum Dis*. 1993 Mar;52(3):169-72.
121. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992 Jun;35(6):630-40.
122. Liang MH, Stern S, Esdaile JM. Systemic lupus erythematosus activity. An operational definition. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988 Apr;14(1):57-66. Review.

123. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996 Mar; 39(3):363-369.
124. Boumpas D.T., Sidiropoulos P., Bertsias G.: Optimum therapeutic approaches for lupus nephritis: What therapy and for whom?. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005; 1:22-30.
125. D'Cruz D. Antimalarial therapy: a panacea for mild lupus? *Lupus*. 2001; 10: 148- 151.
126. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Sénécal JL, Cividino A, Danoff D, Osterland CK, Yeadon C, Smith CD. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998; 7(2):80-85.
127. Danowski A, Magder L, Petri M. Flares in Lupus: Outcome Assessment Trial (FLOAT), A Comparison Between Oral Methylprednisolone and Intramuscular Triamcinolone. *J Rheumatol* 2006; 33: 57-60
128. Sato EI. Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:162-164.
129. Heath M, Raugi GJ. Evidence-based evaluation of immunomodulatory therapy for the cutaneous manifestations of lupus. *Adv Dermatol*. 2004;20:257-291
130. Malcangi G, Brandozzi G, Giangiacomi M, Zampetti M, Danieli MG. Bullous SLE: response to methotrexate and relationship with disease activity. *Lupus*. 2003;12:63-66.
131. Carneiro J.R., Sato E.I.: Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26:1275-1279.
132. Morton SJ, Powell RJ. An audit of cyclosporin for systemic lupus erythematosus and related overlap syndromes: limitations of its use. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59: 487-489.
133. Quartuccio L, Sacco S, Franzolini N, Perin A, Ferraccioli G, De Vita S. Efficacy of cyclosporin-A in the long-term management of thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006; 15: 76-79.
134. Wang SW, Cheng TT. Systemic lupus erythematosus with refractory hemolytic anemia effectively treated with cyclosporin A: a case report. *Lupus*. 2005; 14: 483-485.
135. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Capsoni F, Vulpio L, Carrabba M. Successful treatment of pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus with cyclosporin *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21: 759-762.

136. De Glas- Vos JW, Krediet RT, Weening JJ, Arisz L. Treatment of proliferative lupus nephritis with methylprednisolone pulse therapy and oral azathioprine. *Neth J Med* 1995; 46: 4-14
137. Nossent HC, Koldingsbes W. Long term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology* 2000; 39: 969-974
138. Callen JP, Spencer LV, Burruss JB, Holtman J. Azathioprine: an effective, corticosteroids sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol* 2001; 127: 515-522
139. Austin II HA, Klippel JH, Balow JE, le Richie NG, Steinberg AD, Plotz PH et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Eng J Med* 1986; 314: 614-619
140. Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet*, 1992; 340: 741-745
141. Gourley MF, Austin HA 3rd, Scott D, Yarboro C, Vaughan EM, Muir J et al. Methylprednisolone and Cyclophosphamide, Alone or in Combination, in Patients with Lupus Nephritis. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Int Med* 1996; 125: 549- 557
142. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 2001; 43: 945-950
143. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG 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- 2131
144. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1076- 1084
145. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT et al. Mycophenolate mofetil of intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353:2219- 2228
146. 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: 1542-1545.
147. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 2673-2677.

148. Smith KG, Jones RB, Burns SM, Jayne DR. Long-term comparison of rituximab treatment for refractory systemic lupus erythematosus and vasculitis: Remission, relapse, and re-treatment. *Arthritis Rheum* 2006 Sep; 54(9):2970-2982.
149. Mosca M, Shoenfeld Y, Bombardieri S. Systemic lupus erythematosus:treatment. "EULAR's Compendium on Rheumatic Diseases" (Bijlsma JWJ, Burmester GR, da Silva JAP, Faarvang KL, Hachulla E, Mariette X)'de. 1. baskı. BMJ Publishing Group: 2009; 269-280.
150. Austin H.A.: Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease. *Lupus* 1998;7: 618-621. (150)
151. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413–24. (151)
152. Seshan SV, Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Feb;133(2):233-48. Review.
153. Austin HA, Illei GG. Membranous lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14(1):65-71. Review.
154. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, Queffeulou G, Piette JC, Isnard-Bagnis C, Martinez F. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Oct;17(10):1771–1778.
155. O'Callaghan CA. Renal manifestations of systemic autoimmune disease: diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumat* 2004;18:411–27.
156. Esdaile JM, Levinton C, Federgreen W, Hayslett JP, Kashgarian M. The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature. *Q J Med.* 1989 Sep;72(269):779-833. Review.
157. Esdaile JM, Joseph L, MacKenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The benefit of early treatment with immunosuppressive drugs in lupus nephritis. *J Rheumatol* 1995 Jun; 22(6):1211.
158. Grande J.P., Balow J.E.: Renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus* 1998; 7:611-617.
159. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus.* 2010 Apr;19(5):557-74. Epub 2010 Jan 20. Review.
160. Austin 3rd HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: Importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(9):1620-1628.

161. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: Prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004 Aug; 50(8):2569-2579.
162. Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, Banfi G, Simonini P, Bader R, Meroni PL, Ponticelli C. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004 Jan; 43(1):28-36.
163. Vlachoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drossos AA, Moutsopoulos HM(1993) Systemic lupus erythematosus in Greece, clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 patients. *Lupus* 1993 Oct; 2 (5) : 303-312
164. Karsh J, Klippel JH, Balow JE, Decker JL (1979) Mortality in lupus nephritis. *Arthritis Rheum*. 1979 Jul; 22 (7):764-769
165. Rosner S, Ginzler EM, Diamond HS, Weiner M, Schlesinger M, Fries JF, Wasner C, Medsger TA Jr, Ziegler G, Klippel JH, Hadler NM, Albert DA, Hess EV, Spencer-Green G, Grayzel A, Worth D, Hahn BH, Barnett EV. A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death. *Arthritis Rheum* 1982 Jun; 25(6):612-617
166. Coplon NS, Diskin CJ, Petersen J, Swenson RS. The long-term clinical course of systemic lupus erythematosus in end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 1983 Jan 27;308(4):186-190
167. Ward MM. Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int*. 2000 May;57(5):2136-2143
168. MacGowan JR, Ellis S, Griffiths M, Isenberg DA (2002) Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. *Rheumatology (Oxford)* Sep;41(9):981-987
169. Guo Q, Lu X, Miao L, Wu M, Lu S, Luo P (2010) Analysis of clinical manifestations and pathology of lupus nephritis: a retrospective review of 82 cases. *Clin Rheumatol*. Oct;29(10):1175-1180
170. Bresnihan B. Outcome and survival in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989 Jun; 48(6):443-445
171. Rivest C, Lew RA, Welsing PM, Sangha O, Wright EA, Roberts WN, Liang MH, Karlson EW. Association between clinical factors, socioeconomic status, and organ damage in recent onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000 Mar; 27(3):680-684
172. Tang Z, Chen D, Yang S, Zhang H, Hu W, Liu Z, Li L. Late onset lupus nephritis: analysis of clinical manifestations and renal pathological features in Chinese patients. *Rheumatol Int*. 2010 Jun 10. [Epub ahead of print]

173. Alarcón GS, Friedman AW, Straaton KV, Moulds JM, Lisse J, Bastian HM, McGwin G Jr, Bartolucci AA, Roseman JM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups, III: A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus in MInority populations: NAture vs. Nurture*. *Lupus* 1999; 8(3):197-209
174. Alarcón GS, Roseman J, Bartolucci AA, Friedman AW, Moulds JM, Goel N, Straaton KV, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups, II: Features predictive of disease activity early in its course. LUMINA Study Group. *Lupus in MInority populations: Nature vs. Nurture*. *Arthritis Rheum* 1998; 41(7):1173-1180
175. Boddaert J, Huong DL, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Nov;83(6):348-359
176. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, Brito-Zerón P, Soria N, Nardi N, Testi A, Perez-de-Lis M, Díaz-Lagares C, Darnell A, Sentís J, Coca A. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis: evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Sep;89(5):300-307
177. Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis*. 2003 May;62(5):435-439
178. Skare TL, Schönrock AC. Clinical profile of patients with lupus nephritis. *Reumatismo*. 2009 Oct-Dec;61(4):316-317
179. Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. Glomerular Disease Collaborative Network. *Kidney Int*. 1997 Apr;51(4):1188-1195
180. Finol HJ, Montagnani S, Márquez A, Montes de Oca I, Müller B. Ultrastructural pathology of skeletal muscle in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1990; 17(2): 210-219
181. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, d'Ascanio A, Bombardieri S. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. I. A descriptive analysis of 704 European lupus patients. European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 1992 Sep-Oct;10(5):527-539
182. Grönhagen CM, Gunnarsson I, Svenungsson E, Nyberg F. Cutaneous manifestations and serological findings in 260 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Sep;19(10):1187-1194

183. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2005 Jun; 4(5):296-302
184. Al Saleh J, Jassim V, El Sayed M, Saleh N, Harb D. Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai. *Lupus* 2008; 17(1): 62-66
185. Wysenbeek AJ, Guedj D, Amit M, Weinberger A. Rash in systemic lupus erythematosus: prevalence and relation to cutaneous and non-cutaneous disease manifestations. *Ann Rheum Dis* 1992 Jun; 51(6):717-719
186. Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol* 2006 Sep-Oct;24(5): 348-362
187. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Photosensitivity, phototesting, and photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2010 Aug;19(9):1036-1046
188. Al Arfaj AS, Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus*. 2009 Apr;18(5):465-473
189. 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 Aug;33(8):1563-1569
190. Ballou SP, Kushner I. Immunochemical characteristics of antibodies to DNA in patients with active systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 1979 Jul;37(1):58 - 67
191. Düzgün N, Hoier-Madsen M, Wiik A, Tokgöz G. The frequency of autoantibodies in Turkish patients with lupus nephritis. *Rheumatol Int*. 1997;17(1):1-4
192. Queffeuilou G, Berenbaum F, Michel C, Mougenot B, Mignon F. AA amyloidosis in systemic lupus erythematosus: an unusual complication. *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Jul;13(7):1846-1848
193. Ellington KT, Truong L, Olivero JJ. Renal amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis*. 1993 Jun;21(6):676-678
194. Carstens PH, Ogden LL Jr, Peak WP. Renal amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol*. 1980 Dec;74(6):835-838
195. Orellana C, Collado A, Hernandez MV, Font J, Del Olmo JA, Muñoz-Gomez J. When does amyloidosis complicate systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 1995 Oct;4(5):415-417
196. Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, Nassar G, Suki WN, Truong LD. Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol*. 2001 Oct; 32(10):1125-1135

197. Satirapoj B, Wongchinsri J, Youngprang N, Laonapaporn B, Chitrada T, Lapkittichareonchai S, Patumanon J. Predictors of renal involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2007 Mar; 25(1):17 – 25
198. Podrebarac TA, Boisert DM, Goldstein R. Clinical correlates, serum autoantibodies and the role of the major histocompatibility complex in French Canadian and non-French Canadian Caucasians with SLE. *Lupus.* 1998; 7(3):183 – 191

EKLER

Ek-1

OLGU VERİ KAYIT FORMU

Adı	
Soyadı	
Cinsiyet	
Doğum tarihi	
Biyopsi tarihi	
Aile öyküsü	
İlk semptom	
İlk semptom tarihi	
Hastalık yaşı (biyopsi yapıldığında)	
İkinci semptom	
Raynaud fenomeni	
Tansiyon	
Malar döküntü	
Diskoid döküntü	
Fotosensitivite	
Oral ülser	
Artrit	
Serözit	
Böbrek tutuluşu (biyopsi öncesi bilinen)	
Nörolojik tutuluş	
ESH (mm/saat)	
CRP (mg/dl)	
Htc	
Hb	
Lökosit	
Lenfosit	
Trombosit	
Üre	
Kreatinin	
Albumin	
Globulin	

Gamma globulin	
İdrarda protein	
24 saatlik idrarda protein	
İdrar dansitesi	
İdrar ph	
Hematüri (mikroskopik)	
Piyüri	
Silendirüri	
Klinik renal hastalık	
PZ	
APTZ	
INR	
ANA	
Anti-dsDNA	
Crithidia	
C3	
C4	
RF	
Biyopsi sonucu	
WHO	
Önceki böbrek biyopsisi	
US	
Önceki tedavi	
Klorokin	
Kortikosteroid	
Azathioprin	
Siklofosamid	
MMF	
Diğer	

Ek-2

SLE'li OLGULARDA BÖBREK TUTULUŞU

Anket no:	Albumin:	INR:
Cinsiyet:	Globulin:	APTZ:
D.tarihi:	Gamma:	Ana:titre:
Aile öyküsü:	Htc:	Ana:tip:
İlk semptom:	Hb:	Anti-dsDNA:
Tarihi:	Lökosit:	Critidia:
2.semptom:	Lenfosit:	C3 (90-180):
Raynaud:	Trombosit:	C4 (10-40):
TA:	Üre:	CRP (<5):
Malar rash:	Kreatinin:	RF:
Diskoid rash:	İdrarda protein:	Klorokin:
Fotosensitivite:	24 s.idrarda prot.:	KS:
Oral ülser:	Eritrositüri:	İmuran:
Artrit:	Lökositüri:	Endoxan:
Serozit:	Silendirüri:	US:
Böbrek tutuluşu:	Dans:	Önceki biyopsi:
Nörolojik tutuluş:	Ph:	
ESH:	PZ:	

Üstte size SLE'li bir olgunun klinik ve laboratuvar bulguları verilmiştir. Olgudaki böbrek tutuluşu hakkındaki yorumunuz ve tedavi önerileriniz istenmektedir.

1. Bu olguda böbrek tutuluşuna karar vermek için ek bulguya gereksiniminiz var mı?

(Yazınız) :

2. Bu olguda böbrek tutuluşuna ve/veya doğru tedaviye karar vermek için biyopsi gerekir mi?

- Gerekir Gerekmez

3. Olgudaki böbrek tutuluşu hakkındaki yorumunuz nedir?

- Normal / Mezengial GN
 Proliferatif GN
 Membranöz GN
 Diğer

4. Tedavi öneriniz (birden fazla işaretlenebilir)

- Almakta olduğu tedaviye devam etmesini öneririm
 Antimalarial
 Kortikosteroid 1 mg/kg 0.5 mg/kg 0.25 mg/kg
 Siklofosfamid
 Azotioprin
 Siklosporin
 Diğer _____