

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANISI İLE İZLENEN  
HASTALARIN KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE  
LİTERATÜR VERİLERİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. ELİFE SENEM CURA**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. BERNA GÖKER**

**ANKARA  
2011**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ TUTANAĞI**

<b>Adı Soyadı</b>	Elife Senem Cura
<b>Baba Adı</b>	Musa
<b>Doğum yeri/ Tarihi</b>	Silifke / 25.06.1980
<b>Diploma tarihi/Diploma No</b>	12.06.2005/ 11272
<b>Mezun Olduğu Fakülte</b>	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>İhtisas Yaptığı Ana Bilim Dalı/ Bilim Dalı</b>	İç Hastalıkları ABD
<b>İhtisas Süresi</b>	5 yıl
<b>Sınav Yapılmasını İsteyen Makam</b>	Tıp Fakültesi Dekanlığı

**UZMANLIK TEZİNİN ADI:**

Sistemik lupus eritematozus (SLE) tanısı ile takip edilen hastaların klinikopatolojik özellikleri ve literatür verileri ile karşılaştırılması

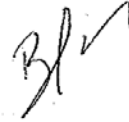
**TEZ SAVUNMA TARİHİ:** 2.Kasım.2011

**JÜRİ KARARI:** Tezi başarılı olmuştur.

**JÜRİ ÜYELERİ**

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. Berna GÖKER



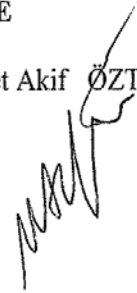
**ÜYE**

Prof. Dr. Şeminur HAZNEDAROĞLU



**ÜYE**

Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZTÜRK



## TEŞEKKÜR

Bilgisiyle, anlayışıyla her zaman çalışmamda yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Berna Göker'e, asistanlık eğitimim boyunca iş ve insani yönlerini örnek aldığım İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda görevli hocalarıma , tez çalışmam boyunca bilgileriyle ve dostluklarıyla destek olan Romatoloji Bilim Dalı'nda görevli uzman ağabeylerime,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte görev yaptığım, ailem gibi olan İç hastalıkları Ana bilim Dalı'nın tüm çalışanlarına, asistan arkadaşlarıma, uzman ağabey ve ablalarıma,

Ankara'yı ve Ankara'da yaşamayı beraber öğrendiğim, en çekilmez anlarımda bile yanımda olarak gülümsememi sağlayan tüm dostlarıma, yol arkadaşlarıma, kuzenlerime,

Hayatta oldukları her gün için şükrettiğim, manevi destekleriyle her zaman yanımda olan aileme,

Ve çalışma hastam olmayı kabul ederek tezimin gerçekleşmesi sürecine katkıda bulunan sevgili hastalarıma en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Elife senem CURA

KASIM,2011

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>ii</b>
<b>TABLolar .....</b>	<b>iv</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>v</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>7</b>
<b>2.1 SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS .....</b>	<b>7</b>
2.1.1 Sistemik Lupus Eritematosus'un tanımı .....	7
2.1.2 Sistemik Lupus Eritematozus 'un Tarihçesi .....	7
2.1.3 SLE Epidemiyolojisi.....	8
<b>2.2.SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS'UN ETİYOPATOGENEZİ.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2.1 Genetik.....</b>	<b>13</b>
<b>2.3. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS KLİNİK.....</b>	<b>15</b>
2.3.1. Konstitusyonel Semptomlar:.....	15
2.3.2.Mukokutanöz Tutulumu: .....	16
2.3.3. Kas - İskelet Sistemi Tutulumu: .....	18
2.3.4. Renal Tutulum .....	21
2.3.5. Nöropsikiyatrik tutulum:.....	26
2.3.6. Kardiyovasküler Tutulum: .....	31
2.3.7. Solunum Sistemi Tutulumu .....	33
2.3.8. Gastrointestinal Sistem Tutulum.....	36
2.3.9. Retiküloendotelial Tutulum .....	38
2.3.10.Hematolojik Sistem Tutulumu .....	39
2.3.11.Göz Tutulum: .....	40

2.4. GEBELİK VE LUPUS.....	41
2.5. ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR SENDROMU VE LUPUS .....	43
2.6. LUPUSDA MORTALİTE VE MORBİDİTE.....	44
2.7. SLE SINIFLAMA KRİTERLERİ.....	45
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>	<b>47</b>
3.1. Hastalar .....	47
3.2 Laboratuvar Özellikleri .....	49
3.3. İstatiksel analiz .....	50
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>50</b>
4.1.Demografik Özellikler.....	51
4.2.Klinik Özellikler .....	53
4.3.Laboratuvar Özellikleri.....	56
4.4. Tedavi .....	58
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>58</b>
<b>6.SONUÇ.....</b>	<b>75</b>
<b>7.KAYNAKLAR .....</b>	<b>76</b>
<b>8. ÖZET.....</b>	<b>93</b>
<b>10.SUMMARY .....</b>	<b>95</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>97</b>

## TABLÖLAR

### Sayfa No

<b>Tablo 1:</b> Lupus nefritinin uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Grubu'nun histopatoloji sınıflaması (2003).....	24
<b>Tablo 2.</b> Amerikan Romatoloji Derneğince (ACR) nöropskiatrik tutulumların sınıflanması.....	27
<b>Tablo 3.</b> Amerikan Romatoloji Derneği 1997 SLE tanı kriterleri.....	46
<b>Tablo 4.</b> Çalışmamızdaki hastaların demografik özellikleri.....	51
<b>Tablo 5.</b> Çalışmadaki hastalarda ek romatizmal hastalık durumu.....	52
<b>Tablo 4.</b> Çalışmamızdaki hastaların klinik tutulum özellikleri.....	55
<b>Tablo 7.</b> Çalışmamızdaki hastaların laboratuvar sonuçları.....	57
<b>Tablo 8.</b> Çalışmamızdaki hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin diğer ülkelerden yapılan SLE çalışmaları sonuçlarıyla karşılaştırılması.....	73-74

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACR</b>	: American College of Rheumatology
<b>aCL</b>	: Antikardiyolipin antikoru
<b>aCL IGM</b>	: Antikardiyolipin İmmunglobulin M
<b>aGL IGG</b>	: Antikardiyolipin İmmunglobulin G
<b>ANA</b>	: Anti Nükleer Antikor
<b>Anti-dsDNA:</b>	Çift sarmallı DNA 'ya karşı antikor
<b>aPL Ab</b>	: Anti Fosfolipid Antikor
<b>AVN</b>	: Avasküler Nekroz
<b>ASH</b>	: Antijen Sunan Hücreler
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AMA</b>	: Anti mitokondrial antikor
<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>C3</b>	: Kompleman 3
<b>C4</b>	: Kompleman 4
<b>CTLA</b>	: Sitotoksik T lenfosit antijen
<b>DVT</b>	: Derin ven trombozu
<b>EBV</b>	: Epstein Barr virüsü
<b>GFH</b>	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>HLA</b>	: Human lökosit antijen
<b>IFN</b>	: Interferon
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>İK</b>	: İmmun kompleks

<b>IRF5</b>	: Interferon regülatuar faktör 5
<b>LAC</b>	: Lupus antikoagulan
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>MBP</b>	: MannoZ Bağlayıcı Protein
<b>MRG</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NPSLE</b>	: Nöropsikiatrik lupus
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
<b>PIF</b>	: Proksimal interfalangial
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>RNP</b>	: Ribonükleoprotein
<b>SCLE</b>	: Subakut kutanöz lupus eritematozus
<b>SDBY</b>	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>SFT</b>	: Solunum fonksiyon testi
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>SLEDAI</b>	: Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivasyon indeksi
<b>TCR</b>	: T hücre reseptörleri
<b>TGF- <math>\beta</math></b>	: Transforme edici büyüme faktörü- $\beta$
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekrozis Faktör $\alpha$
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik lupus eritematozus (SLE) genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin tetiklediği immun mekanizmalarla oluşan başlıca olarak renal, cilt, eklemler, kardiyak, hematolojik ve sinir sistemini tutan sistemik otoimmün bir hastalıktır. İmmün kompleks ilişkili doku hasarı ile bir çok organ ve dokuyu etkilemekle birlikte en önemli tutulumlarını böbrek ve merkezi sinir sisteminde gerçekleştirirler. Hastalık basit bir cilt tutulumundan ciddi hayatı tehdit eden organ tutulumlarına kadar değişik şekillerde ortaya çıkabilir. Hastalığın ortaya çıkış şekli kişiden kişiye değişebildiği gibi belirli coğrafik bölgelerde ve toplumlarda da farklılıklar gösterebilir.

Hastalık prevalansı genel olarak dünya çapında 4.8/100.000 olarak kabul edilmesine karşın farklı ülkelerde veya coğrafik bölgelerde yapılan çalışmalarda farklı prevalans ve insidans verileri elde edilmektedir. SLE insidans oranları Danimarka'da 1/100.000 [1], Norveç'te 2.6-3/100.000 [2], İngiltere'de 3,7-4/100.000 [3, 4], Brezilya'da 8,7/100.000 [5], Amerika'dan yapılan çalışmalarda 5,1/100.000 [6] olarak bildirilmiştir.

Amerika'da yapılan çalışmalarda hastalığın farklı etnik kökenli Amerikan vatandaşlarında insidans ve prevalanslarının da farklı olduğu gözlenmiştir. 1970-1975 yılları arasında Hawaii'de yapılan çalışmada farklı etnik gruplardaki prevalans oranları; Avrupa kökenli hastalarda prevalans 5.8/100.000, Çin kökenli hastalarda 24.1/100.000, Hawaii hastalarda 20.4/100.000, Filipinliler'de 19.9/100.000 ve Japonlar'da 18.2/100.000 olarak saptanmıştır [7]. Son yıllarda

yapılmış çalışmalarda daha doğru insidans ve prevalans oranları saptandığı düşünülmektedir. Ortalama SLE prevalansının Amerika'da 15-50/100.000 olduğu düşünülmektedir [8]. Ancak Uramato ve ark. Rochester Minnesota'da yaptıkları çalışmada 130/100.000 gibi yüksek oranlar bildirmişlerdir [9]. Birmingham çalışmasında SLE prevalansı beyaz hastalarda 20.7/100.000 olarak saptanırken, Afrika kökenli hastalarda 5 kat daha fazla (111.8/100.000) ve asya kökenli hastalarda ise 2 kat daha fazla (46,7/100.000) olarak saptanmıştır [4].

Genel popülasyonda kadın/erkek oranı 9/1 dir. Çocuk ve yaşlılarda bu oran 2/1'e kadar inmektedir. Asya kıtasındaki ülkelerde yapılan çalışmalarda belirgin kadın dominansı ile birlikte kadınlarda en sık olarak 3. ve 4. dekad döneminde hastalığın ortaya çıktığı görülmüştür. Çalışmalarda İsrail'de 4.7/1 [10] ve Umman ve Filipinler'de 23/1 olmak üzere çok farklı kadın/erkek oranları elde edilmiştir [11, 12]. Genellikle SLE'li hastalarda ailesel SLE oranı % 10 iken Habib ve Saliba tarafından İsrail'de yapılmış bir çalışmada bu oran % 24 gibi belirgin yüksek bulunmuştur [10]. İran'da bu oran % 6.8 saptanmıştır [13].

SLE konusunda yapılmış çok sayıda çalışma göstermiştir ki, hastalığın ortaya çıkış şekli, laboratuvar ve serolojik test sonuçları ve hastalık ilişkili morbiditenin en önemli belirleyicisi ırk özellikleridir [14]. İspanyol kökenlilerde , Afrikalı Amerikanlar'da, Afrikalılar'da, Güney Asyalılar'da ve Çinliler'de hastalık daha erken yaşlarda başlamakta, beyaz hastalara göre daha sık ve ciddi renal tutulum, daha fazla hematolojik, serozal ve nöropsikiyatrik tutulum izlenmektedir [14, 15].

Asya ülkelerinde yapılan çalışmalarda hastalık en sık artrit, raş, hematolojik ve renal tutulumlar şeklinde ortaya çıkmıştır. 15 ülkede artrit , kas ve iskelet tutulumu en sık tutulum şekliyen 6 ülkede cilt döküntüleri, 3 ülkede ise hematolojik veya renal tutulum en sık olarak gözleendiği bildirilmiştir [16]. Asyada artrit hastaların %35-95 arasında saptanırken bu oran Doğu Asya ülkelerinde (Endonezya, Malezya, Filipinler, Singapur, Tayland, Viyetnam, Hindistan, Pakistan) %70-84, Batı Asya ülkelerinde (Irak, İran, İsrail, Kuveyt, Lübnan, Umman, Suudi Arabistan, Birleşik Arap Emirlikleri) ise % 84-95 oranında gözlenmiştir [16].

Lübnan'da yapılan çalışmada; Kuveyt, Birleşik Arap Emirlikleri ve Suudi Arabistan'da yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranlarda oral ülser (% 40), diskoid lupus (% 19) , artiküler tutulum (% 95), trombositopeni (% 33) ve false pozitif VDRL (% 25) saptandığı gözlenirken daha düşük oranlarda fotosensitivite, lökopeni, nöropskiyatrik tutulum ve anti-dsDNA pozitifliği gözlenmiştir [17]. Tunus'da yapılan bir çalışmada SLE hastalarında artiküler ve kutanöz tutulum en sık rastlanan sistem tutulum şekilleri olmuş ve burada rastlanılan oranlar Güney Afrika, Orta Akdeniz ve Asya'da (Viyetnam, Japonya , Çinliler) hemen hemen aynı oranda ancak Avrupa, Hindistan ve Senegal'li hastalardan daha sık olarak gözlenmiş. Oral ülserlar % 4 oranında belirgin olarak az saptanılmış [18]. İran'da yapılan çalışma trombositopeni oranlarını %44.6 olarak bildirmiş ve yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında en yüksek trombositopeni oranlarının kendilerinde görüldüğünü söylemişlerdir [13, 16].

Bir çok çalışmada nöropsikiyatrik tutulum (NPSLE) antifosfolipid antikorları ve özellikle de antikardiyolipin antikor IgG ve lupus antikoagulanı ile ilişkili bulunmuştur [19-21]. Oysa Tunus'da yapılan çalışmada nöropsikiyatrik manifestasyonlarla antikardiyolipin antikorları arasında ilişki gösterilememiştir [18].

Doğu ve Batı Asya ülkelerinde, malar raş % 50-70 oranıyla diğer ülkelere göre daha sıklıkla gözlenmiştir. Malar raş sıklığının İran'lı hastalarda, güney Afrika, Tunus, orta Akdeniz, Asya (Viyetnam, Çin ve Japon halkı) ile benzer oranlarda saptanırken, Avrupa, Hindistan, Pakistan ve Senegal'e göre daha sık olduğu gözlenmiştir [13, 16]. Çalışmayı gerçekleştiren araştırmacılar bu sonucu Avrupalılar'ın güneşe daha az maruz kalması ve Hindistan ve Pakistanlılar'ın ise daha koyu tenli olmaları nedeniyle güneş ışığından daha az etkileniyor olabileceklerine yorumlamışlardır [13]. LUMİNA kohort çalışmasında en yüksek fotosensitivite oranları İspanyollar'da , Afrika kökenli Amerikalılar'da ve beyaz ırkta izlenmiştir [22]. Renal tutulumu Afrikalılar'da, Hindistanlılar'da ve Çinliler'de daha sıklıkla rastlanırken, beyazlarda, Porto Rico'da ve Araplar'da daha düşük olarak gözlenmiştir. İspanyol ve Afrika kökenli SLE hastalarında en sık mortalite ve morbidite nedeni renal tutulum olarak gözlenmiştir [22].

2010 yılında 21 ülkeyi içeren Asya ülkelerinde yapılan SLE epidemiyoloji çalışmasında klinik bulgular yönünden 3 bulgu dikkati çekmiştir. Birincisi kas-iskelet sistemi tutulumu ve kutanöz tutulum en sık ortaya çıkan tutulumlar, lökopeni en sık görülen hematolojik tutulum olarak değerlendirilmiştir. İkincisi

diskoid raş, serozit ve nörolojik tutulumlar en az rastlanılan tutulum şekilleri saptanmıştır. Üçüncüsü, SLE hastalarında asıl korkulan tutulum şekli olan böbrek tutulumu, beyaz ırklarda yapılan çalışmalarda (İspanya ,Porto Rico, Avrupa ve Amerika) % 10-40 oranında saptanırken, Asya'dan yapılan çalışmaların üçte ikisinden fazlasında bu oran % 40-70 olarak saptanmıştır [16].

Anti nükleer antikor (ANA), Asya'da yapılan 30 çalışmanın 22'sinde değerlendirilmiştir. Endonezya'da yapılan çalışmada % 50 ve Malezya'da % 69 [16] oranlarında görölmekle birlikte çoğu çalışmada hastaların %89-100'ünde olumlu bulunmuştur. Anti-dsDNA antikorlarının olumlu olması SLE tanısı için oldukça spesifiktir ve ACR tanı kriterleri arasında yer almaktadır. Anti dsDNA antikorları hastalık aktivitesi takibinde ve hastalığın izleminde önemlidir, antikor titrelerinin artması hastalık aktivasyonu konusunda uyarıcıdır. Genel populyasyonda hastalarda %50-80 anti dsDNA olumluluğu bulunmuştur. Asya'da yapılan 20 çalışmada anti dsDNA değerlendirilmiş ve çoğu çalışmada hastaların % 70 den fazlasında olumlu saptanmıştır [16]. Anti Ro antikorları ise % 60 oranında Güney Çin [23, 24] ve Kuzey Afrikada [18] tanı değeri olabilecek ölçüde izlenmektedir. Anti-Sm antikorları prevalansı Afrikalı Amerikalılar'da, Kuzey Afrikalılar'da [18], Güney Afrikalılar'da (%44) [25], Suudiler'de (%40) [26] ve Viyetnamlılar'da (%36) [27] olarak saptanmıştır. Tunuslu hastalarda anti-sm antikorları diğer etnik gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek olarak (%61) saptanmıştır, bu hastalarda anti sm antikorları varlığı perikardit ve anti-RNP varlığı ile ilişkili bulunurken [18], Güney Afrikalı hastalarda psikoz ile daha ilişkili bulunmuştur [25]. Anti ribozomal P protein antikorları prevalansı

Japonlar'da ( %42) [28] ve Malezyalı Çinliler'de (%38 ) , beyazlarda (%13) ve Afrikalılar'da (%20) göre daha fazladır [29]. Antifosfolipid antikoru ise Çinliler'de [30] ve Afrikalı Amerikanlar'da daha az görülmektedir [31] .

Hastalığın erken tanı ve tedavisinin yapılması hastalarda yaşam süresini ve yaşam kalitesini arttırmıştır. SLE'li hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri de enfeksiyonlardır. Hastaların takiplerdeki ölüm nedenlerinin %25-50'sinden ve hastaların hastaneye yatışlarının %11-23'ü kadarından enfeksiyonlar sorumludur. Hastaların yaklaşık %50'sinde major enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatış öyküsü vardır. Hastalarda en sık görülen enfeksiyonlar cilt, üriner sistem enfeksiyonları, vaginit ve tüberkülozdur. Homan ve arkadaşları'nın Tunus'da yaptığı çalışmada Tunuslu SLE hastaları'nda enfeksiyon en sık ölüm nedeni olarak saptanmıştır [18].

Bu çalışmada üçüncül referans hastanesi olan hastanemizde iç hastalıkları romatoloji bölümümüzde ACR kriterlerine göre sistemik lupus eritematozus (SLE) tanısı ile takip edilen hastalarda hastalığın klinik ve serolojik özelliklerini tanımlanması, hastalık aktivitesi ve organ tutulumlarının sıklığı ve ciddiyetinin saptanması, antikor yanıtları ile klinik tutulumlar arasındaki ilişki durumunun araştırılması ve takiplerde hastalardaki mortalite ve morbidite nedenlerinin analiz edilmesi planlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS**

#### **2.1.1 Sistemik Lupus Eritematosus'un tanımı**

Sistemik Lupus Eritematosus birçok organı etkileyebilen, etiyojisi bilinmeyen, otoantikor üretimi ve immun kompleks yapımı ile karakterize, heterojen klinik ve laboratuvar bulgularına sahip, başlıca deri, eklemler, seröz zarlar ve böbrek tutulumu ile giden, kronik, otoimmun, remisyon ve ataklarla seyreden bir konnektif doku hastalığıdır [32, 33]. Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) hastalığında immunolojik bozukluk B hücre hiperaktivitesine yol açmaktadır. Bunun sonucunda otoantikor üretimi ve vital organlarda immunkompleks birikimi meydana gelmektedir [32].

#### **2.1.2 Sistemik Lupus Eritematosus(SLE)'un Tarihçesi**

Lupus kelimesi 'kurt' anlamına gelen Latince bir sözcük olup ilk kez hastalık adı olarak 13. Yüzyılda kullanılmıştır. Daha da geriye gidildiğinde Herbernus'un MS. 916'da bir deri hastalığında ilk kez lupus terimini kullandığı görülmüştür. SLE tarihçesi; deri tutulumunun tariflendiği klasik dönem, hastalığın sistemik tutulumunun tanımlandığı neoklasik dönem, lupus eritematosus hücresinin bulunduğu modern dönem şeklinde ayrılabilir [32]. Lupus hastalığının ilk açık tanımı Bielt tarafından yapılmıştır, daha sonra öğrencisi olan Cazenava 1933 yılında eritema santrifugum adıyla SLE'nin cilt tutulumunu ilk olarak tanımlamıştır. Hebra 1946'da seborhea congestiva ve malar raş için kelebek benzetmesi kullanmıştır. 1872 yılında Kaposi tarafından cilt tutulumuna ek olarak

kalp ve böbrek tutulumu gibi sistemik tutulundan bahsedilmiştir. 1930 yılında Klinge ve daha sonra daha net şekilde 1942 yılında Klemperer lupusun kollajen doku hastalığı olduğunu öne sürmüştür. 1948 yılında Hargraves ve arkadaşları lupus (LE) hücrelerini tanımlamasıyla modern dönem başlamıştır. Postmodern dönem olarak nitelendirilen dönemde, 1957 yılında Holman ve Kunkel tarafından, immunofloresan tekniği ile nükleer partiküllere karşı oluşan otoantikolar tanımlanmıştır [32]. Watson ve Crick'in ds-DNA antikorlarını tanımlaması lupus tanısında bir aşama olarak kabul edilmiştir. İlk kez 1971'de daha sonra 1982'de ve son olarak 1997 yılında Amerikan Romatoloji Koleji herkes tarafından benimsenen LUPUS kriterlerini önermiştir [32].

### **2.1.3 SLE Epidemiyolojisi**

Hastalık insidansı genel olarak dünya çapında 4.8/100.000 olarak kabul edilmesine karşın, farklı coğrafik bölgelerde yapılan çalışmalarda farklı prevalans ve insidans verileri elde edilmektedir. SLE insidans oranları Danimarka'da 1/100.000, Norveç'te 2.3-3/100.000, İsveç'te 4.8/100.000 saptanmıştır. Amerika, Kanada, İngiltere ve diğer Ülkelerdeki insidans oranları tam güvenilir olmamakla birlikte 2-4.7/100.000 olarak bildirilmiştir [14]. Amerika'da yapılan çalışmalarda hastalığın farklı etnik kökenli Amerikan vatandaşlarında insidans ve prevalanslarının farklı olduğu gözlenmiştir. Afrika kökenli Amerikalılarda ve İspanyol kökenli hastalarda hastalığın beyaz hastalara göre daha sık olduğu, daha aktif hastalık olduğu ve buna ikincil olarak hastalığa bağlı morbidite ve mortalitenin daha sık izlendiği görülmüştür [14, 15]. Yapılan çalışmalarda

hastalık şehirde yaşayan hastaları kırsal kesimde yaşayanlara göre daha fazla etkiliyor gibi görülmektedir [34].

1950'lerden 2000'li yıllara doğru yapılan çalışmalara bakıldığında insidans oranlarında artma olduğu gözlenmiş ve bu durum araştırmacılar tarafından; bu hastalığın klinisyenlerce daha iyi tanınmasına, oral kontraseptif haplar gibi hormonal tedavilere daha fazla maruz kalınmasına, sağlık hizmetlerinin daha ulaşılabilir olmasına, hastaların sağlık konusunda bilinç düzeylerinin artmasına veya ozon tabakasındaki incelmeye bağlı daha fazla ultraviyole ışınlar maruz kalınmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Genel popülasyonda kadın/ erkek oranı 9/1 dir. Çocuk ve yaşlılarda bu oran 2/1'e kadar inmektedir. Hastaların % 65'i 16-55 yaşları arasında tanı almakla birlikte, %20 oranında 16 yaş altında ve %15 oranında da 55 yaş üstünde tanı konmaktadır [35]. Asya kıtasındaki ülkelerinden yapılan tüm çalışmalarda da belirgin kadın dominansı ile birlikte kadınlarda en sık olarak 3.ve 4.dekat döneminde hastalığın ortaya çıktığı görülmüştür [16]. Çalışmalarda İsrail'de 4.7 ve Suudi Arabistan'da 44 olmak üzere çok farklı kadın/erkek oranları elde edilmiştir. Kadın hastalarla karşılaştırıldığında erkek hastalarda daha az fotosensitivite, daha sık seröz zar tutulumu, daha geç tanı alma yaşı ve daha sık 1 yıllık mortalite oranları izlenmiştir.

Genellikle SLE'li hastalarda ailesel SLE oranı %10 iken Habib ve Saliba tarafından İsrail'de yapılmış bir çalışmada bu oran %24 gibi belirgin yüksek bulunmuştur [10]. İran'da bu oran %6.8 saptanmıştır [13].

## 2.2. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS'UN ETİYOPATOGENEZİ

Birçok organı hedef alabilen, çok hafif hastalık tablosundan major organ tutulumlarına kadar değişik klinik durumlara neden olabilen SLE'nin etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir [32,33]. Nükleer protein komponentlerine karşı yüksek titrede otoantikörlerin varlığı, dolaşımda immün kompleks bulunması ve komplemanların tüketimi hastalığın temel özelliğidir. Çok sayıda genetik, hormonal, immunolojik ve çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında rol oynaması, SLE'nin patogenezinin multifaktöriyel olduğunu düşündürmektedir [33].

Patogeneze yönelik ileri sürülen teorilerden biri SLE'nin apoptotik hücrelerin klirensindeki bozukluğa bağlı geliştiği düşüncesidir. Otoantijenler hem nekrotik hemde apoptotik hücrelerden salınmaktadır. Bu hipoteze göre apoptotik hücrelerin klirensindeki yetersizlik ve bunların makrofajlar tarafından uygunsuz şekilde alınması ve T ve B hücrelere sunulmasıyla gelişen otoimmün süreç hastalığın gelişiminden sorumlu tutulmuştur [36]. Bu konuyla ilgili çalışmalar apoptotik yapıların temizlenmesindeki bozuklukları aydınlatmaya çalışmıştır. Kompleman eksiklikleri, makrofaj fonksiyonlarındaki bozukluklar ve antijenlerin immün sisteme sunumundaki olası patolojiler üzerinde durulmuştur.

Sonuçta immün toleransın kaybı, antijenik yükün artması, aşırı yardımcı T hücre aktiivitesi, defektif B hücre süpresyonu ve Th1'in Th2 immün cevaba

kayması, B hücre hiperreaktivitesine ve patolojik otoantikörlerin üretimine neden olmaktadır [37].

Lupus patogeneğinde sitokinlerin önemli yeri olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, daha çok hastalarda tip-1 interferon yolunun aşırı aktivasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Hastalıkta genetik risk faktörü olarak kabul edilen Interferon regülatuar faktör 5'in (IRF5) artmış ekspresyonu gösterilmiştir [38].

SLE hastalığının ortaya çıkmasında veya hastalığın aktif olmasında rol oynayan başlıca çevresel faktörler; ultraviyole ışınlar, Epstein-Barr virus enfeksiyonu, östrojen içeren ilaçlar ve lupusa neden olabilecek ilaçların kullanımınıdır. SLE'de ultraviyole ışınlarının deri lezyonlarını ve belli oranda da hastalığı aktive ettiği bilinmektedir. Etki mekanizmasının, DNA'nın anerjik yapısını değiştirmek veya dermo-epidermal yapıyı etkilemek olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda UV ışınları ile yoğun karşılaşma sonrasında, keratositlerde apoptozisin arttığı ve sitoplazmik antijenlerin hücre yüzeyine taşındığı gösterilmiştir [39, 40].

Enfeksiyonlar özgül olmayarak T hücre repertuarını modifiye edebilirler ve Th1-Th2 dengesini Th2 tarafına kaydırarak otoimmünite için uygun ortam hazırlayabilirler. Enfeksiyonlar içinde SLE ilişkisi en sık araştırılan EBV enfeksiyonudur. Yapılan çalışmalarda SLE'li çocuklarda kontrol grubuna göre EBV enfeksiyonunun 50 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır [41]. EBV virüslerinin B hücrelerinde kronik olarak kalmasına sekonder B hücre hiperaktivitesine yol açarak fazla miktarda antikör üretilmesine ve SLE nin ortaya

çıkmasına mı yol açtığı, yoksa SLE'da B hücrelerinin fazla üretilmesi ve aktivasyonunun mu EBV enfeksiyon sıklığını arttırdığı hala araştırılmaktadır [32]. Psikolojik stres ve travma hastaların %15'inde hastalığın ortaya çıkmasına neden olarak gösterilmiştir ve bu etkisini immun sistem üzerinden yaptığı düşünülmektedir.

SLE'nin kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmesi, doğurganlık çağındaki kadınlarda kadın/erkek oranı 9/1 iken, geç dönem başlayan veya çocukluk döneminde başlayan SLE olgularında bu oranın daha düşük olması, gebelikte veya doğum sonrasında hastalığın aktive olması etiyolojide hormonal faktörlerin önemli olduğunu gösteren bulgulardır [35, 42]. Östrojen hormonu; B hücrelerinde antikor yapımını ve T hücrelerinin antijenik uyarıya yanıtını artırır, dolaşan immun komplekslerin (İK) klirensini azaltır ve immun yanıtı SLE için karakteristik olan TH2 tipine çevirir [43].

Bazı ilaçların kullanımı da hastalarda SLE benzeri hastalık meydana getirmektedir. İlaça bağlı lupus, spontan ortaya çıkan lupusa göre bazı farklılıklar içermektedir. Bu hastalada, artrit, serozit, yorgunluk ve halsizlik gibi konstitüsyonel semptomlar ile düşük dereceli ateş sık gözlenirken nefrit ve santral sistem tulumu oldukça nadirdir. Tüm hastalarda ANA pozitif olmasına karşın yüksek titrede anti-dsDNA antikorları ve düşük komplementemi olması beklenmez. Hastalar ilaç kullanmayı bıraktıklarında 1-2 hafta içinde semptomlar düzelir ve ilaç tekrar kullanılmadığı müddetçe bireylerde hastalık tekrarlamaz [32, 44, 45].

Sistemik lupus eritematozus ve antifosfolipid sendromlu hastalarda, otoantikörlerin, hastalığın klinik olarak ortaya çıkmasından yıllar önce var olduğu saptanmıştır. SLE klinik bulgularının gelişiminden ortalama 2,7 yıl önce anti-DNA antikörlerinin geliştiği gösterilmiştir. Antinükleer antikörlerin (ANA), anti-DNA antikörlerinden daha önce var olduğu, ANA alt tiplerinden olan anti-Sm ve anti-RNP antikörlerinin hastalık gelişiminden hemen önce pozitif olduğu bildirilmiştir [46]. Bu çalışmalar otoantikör varlığının hastalık gelişimi için tek başına yeterli olmadığını, genetik ve çevresel faktörlerin de hastalık gelişiminde etkin olabileceğini göstermektedir.

### **2.2.1 Genetik**

Sistemik lupus eritematozus etiyolojisinde multiple gen değişikliklerinin olduğundan şüphelenilmektedir. SLE’de genetik yatkınlık olduğunu düşündüren bulgular; tek yumurta ikizlerinde hastalığın birlikte görülme oranının dizigotik ikizlere göre yaklaşık 10 kat daha izlenmesi, SLE’li hastaların birincil derece yakınlarında hastalığın normal popülasyona oranla 5 ile 29 kat arasında daha sık görülmesi ve hastalarda aile öyküsü sorgulandığında yaklaşık % 10 oranında birinci, ikinci veya üçüncü derece yakınlarında da SLE hastalığının izlenmesidir [47-49]. SLE’nin hemolitik anemi, idyopatik trombositopenik purpura (ITP) ve tiroidit gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterdiği de bilinmektedir.

Hastalığa yatkınlık yarattığı düşünülen birçok gen tanımlanmıştır. Hastalığın genetik temelini araştırdığı çalışmalarda bazı sorumlu genlerin belli

etnik gruplarda hastalığa predispozan olurken, bazı genlerin çok sayıda etnik grupta hastalık ilişkili olabildiği görülmüştür. Yine çalışmalarda SLE oluşmasında rol oynayabileceği düşünülen genlerin, birçok sayıda otoimmün hastalığın başlamasında da ilişkili olabileceği saptanılmıştır. Belli genetik yatkınlık genlerinin, hastalarda belli antikorların ve kliniğin oluşmasına neden olduğunu düşündüren çalışmalar da vardır.

Birçok hastada hastalığın gelişimi için çoklu genler gerekli olduğu düşünülmektedir. Birden fazla SLE hastası olan ailelerde hastalık gelişiminde 8 yatkınlık lokusunun var olduğu bildirilmiştir [37]. SLE'ye yatkınlıkta en az 4 gen kombinasyonunun gerekli olduğu hesaplanmıştır. Her bir gen, immün regülasyonun, protein yıkımının, hücre membranından peptid, komplemanların, retikuloendotelyal sistemin, immünglobulinlerin apoptozisin ve cinsiyet hormonlarının bazı yönlerini etkilemektedir. Bunların değişik kombinasyonları anormal cevaplara neden olmakta ve değişik patolojik süreçlerin ve değişik klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Genetik bileşenlerden MHC genleri, insanda SLE gelişimi ile ilgili en fazla çalışılan genlerdir. Popülasyon çalışmaları SLE'ye yatkınlıkta HLA Class II gen polimorfizmlerinin etkili olduğunu göstermiştir. HLA DR2 ve DR3'ün SLE ile ilişkisi değişik etnik gruplarda ortak bir bulgu olarak çıkmaktadır. Hastalığın gelişiminde rölatif riski 2-5 kat arasında arttırmaktadır.

MHC Class III gen bölgesinde konjenital kompleman eksiklikleri de hastalığa yatkınlığı etkilemektedir. Özellikle de kompleman 2 (C2) ve

kompleman 4 (C4)'ü kodlayan Class III genleri bazı etnik gruplarda SLE gelişiminde risk oluştururlar. Kompleman aktivitesindeki azalma yabancı ve patojenik self antijenlerin temizlenmesini ve nötralizasyonunu bozarak hastalığa yatkınlığı arttırmakta ve antijenik yükün immün sistemin klirensini aştığı durumlarda otoimmünite gelişmektedir. C1q eksikliği ile SLE gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yapılan bir çalışmada homozigot C1q eksikliği olan yaklaşık 40 Avrupalı veya Asyalı hastanın takibinde, hastaların %90'dan fazlasında SLE geliştiği görülmüştür [50]. C1q'ya yapısal olarak benzeyen mannoz bağlayıcı ligand (MBL) komplemanın klasik ve alternatif yolunu aktive eder ve bakteriyal opsonizasyonda görev almaktadır. MBL promoter polimorfizmi ve exon 1 olan bireylerde MBL seviyesi düşüktür ve bu bireylerde etnik olarak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında beyazlarda, Asyalı ve Afrika kökenli Amerikalılar'da hastalık geçimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [51-53]. Ek olarak, birçok polimorfik non-MHC genler de SLE ile ilişkilidir.

## **2.3. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS KLİNİK**

### **2.3.1. Konstitusyonel Semptomlar:**

Ateş, kilo kaybı, güçsüzlük gibi genel semptomlar SLE'de gözlenen nonspesifik bulgulardır. Ateş, aktif hastalığa bağlı olabileceği gibi infeksiyonlarla da ilişkili olabilir. SLE'de hastalığın kendisine bağlı ateşin polimorfonükleer lökosit, monosit ve makrofajlardan salınan interlökin (IL-) 1, 2, 6'ya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kilo kaybı ise yapılan çalışmalara göre % 9 ile % 71

oranında saptanmıştır. Kilo alınması ise; genellikle nefrotik sendrom, asit, kullanılan trisiklik antidepresan ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı gibi çeşitli nedenlere bağlı olabilmektedir [54]. Keyifsizlik hissi ve yorgunluk, genellikle hastalığın aktif olduğu dönemde gözlenir. Hastalar, genellikle kendilerini yorgun hissederler. Ateş, anemi, inflamasyon yanında depresyon, fibromiyalji, emosyonel stresler bu duruma neden olabilir [54].

### **2.3.2.Mukokutanöz Tutulumu:**

Hastalığın herhangi bir döneminde, geçici süre de olsa cilt tutulumu hastaların %80'den fazla kısmında gözlenir [55]. Cilt muayenesi ciltte malar raş, diskoid raş, Raynaud fenomeni, akral siyanoz, periungual eritem, livedo retikularis açısından varlığı incelenmelidir. Gövde ve ekstremiteler de makülopapüler raşlar açısından incelenmelidir. SLE'de en sık görülen lezyonlar; % 40 oranında malar raş, % 24 oranında alopesi, % 19 oranında oral ülserlerdir.

Malar raş; yanaklarda ve burun kökünde, ağrısız ,kaşıntısız makülopapüler lezyonlardır. Genellikle ışığa duyarlıdırlar (fotosensitif), UV ışın maruziyeti sonrasında oluşurlar ve nazolabial olukları tutmamasıyla yüzdeki diğer eritemli döküntülerden ayrılırlar. Güneş ışınlarından korunulduğunda saatlar veya günler içinde kendiliğinden düzelme gösterirler ve ayırıcı tanısında özellikle rosea olmak üzere seboreik-atopik veya kontakt dermatit, erizipel, tinea faci, flushing ve dermatomiyozit akılda tutulmalıdır.

Diskoid lezyonlar hafifçe yüksek, iyi sınırlı, eritematöz kenarlı, yuvarlak plak şeklinde lezyonlardır. Bu lezyonlar periferden başlayarak yavaş iyileşirler ve

sonuçta tüm dermal çıkıntılarının kalıcı olarak hasar gördüğü telenjektazi, hipopigmente veya hiperpigmentasyonun eşlik edebildiği atrofik lezyonlar olarak izlenirler. Hastalarda genellikle yüz, saçlı deri, kulak gibi bölgelerde ve %25 oranında görülür, alopeci ile alakalı olabilirler [56]. Diskoid LE lezyonları sistemik hastalık olmadan da ortaya çıkabilmektedir. Yalnızca diskoid lezyonların görüldüğü diskoid lupus hastalarında takiplerde %5-10 gibi düşük oranlarda sistemik lupus eritematozus gelişebilmektedir [57]. Diskoid lupus hastalarında genellikle negatif veya düşük titrede antinükleer antikoları (ANA), nadir olarak da anti-Ro antikoları izlenmektedir [58].

Subakut kutanöz lupus eritematozus (SCLE), güneş gören alanlarda eritematöz plak veya psöriasisine çok benzeyen pullanma eğilimi gösteren kırmızı, yama tarzında lezyonlardır [32]. Hastaların yaklaşık olarak %50'sinde SLE izlenirken, SLE'li hastaların ancak %10'luk kısmında bu tür lezyonlar görülmektedir [59]. Bu belirtilere sahip olgular ileri derecede ışığa duyarlıdırlar, fotosensitivite SLE hastalarına oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. Sitopeni, serozit ve pozitif ANA varlığı bu hastalarda belirgin olarak düşük izlenir ancak çoğu olgu Ro antikolarına (SS-A) sahiptirler [60].

Mukozal ülserasyonlar; genellikle bukkal mukozda veya üst damakta görülen ortası soluk etrafı parlak kırmızı, mum alevi şeklindeki ülserasyonlar olup SLE sınıflama kriterlerinden biridir. Hastalık aktivitesi ile ilişkisiz, SLE'nin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilen ağrısız lezyonlardır [32]. Nazal ülserler takiplerde

hastalarda izlenebilen ,bilateral olma eğiliminde, alt nazal mukazayı tutan ve hastalık aktivitesi ile paralel çıkma eğilimi gösteren mukozal lezyonlardır [32].

Vaskülit lezyonları SLE'li hastalarda sık görülmekle birlikte, sıklıkla antifosfolipid antikorların varlığı ile ilişkilidir. Vaskülitik lezyonlar, tırnak yataklarında arteriolar spasm veya infarktüs, livedo retikularis, telenjektazi ekstremitelerde görülen peteşial, purpurik veya ürtikeryal lezyonlar şeklinde görülebilir. Hastaların yaklaşık % 50'sinde bu lezyonlar hastalığın herhangi bir aşamasında izlenebilmektedir. Vaskülitik lezyonlar içinde en sık görüleni hastaların yaklaşık %15' inde görülen ürtikeryal vaskülitir [61].

Raynoud fenomeni SLE'li hastalarda görülen vazospastik bir durumdur. Hastaların yaklaşık %15 ile 30'unda hastalığın herhangi bir döneminde izlenmektedir [62]. Hastaların genellikle tırnak yataklarında, el veya ayak parmaklarında beyazlaşma şeklinde seyreden ağrılı vazospazmdır [62].

### **2.3.3. Kas - İskelet Sistemi Tutulumu:**

SLE 'li hastalarda kas iskelet tutulumu hastanın tıbbi merkeze başvurarak tanı almasını sağlayan temel tutulumlardandır. Artralji, artrit, avasküler nekrozis ve miyopati en sık gözlenen bulgulardır. Osteoporoz ise hastalığın takibi sırasında daha çok glukortikoid tedaviye sekonder oluşan bir durumdur.

Artrit ve artralji; hastaların yaklaşık %95 den fazlasında izlenmektedir ve hastaların %50'sinde başlangıç semptomları arasında yer almaktadır [63, 64].

Simetrik ve poliartiküler tutulum şeklinde en sık olarak interkarpal eklemleri, proksimal interfalangial (PIF) eklemleri ve diz eklemlerini etkiler. Eklemlerde hassasiyet, yumuşak doku şişliği ile karakterizedir. Romatoid artrit farklı olarak eroziv değildir. Artrit ve artralji gezicidir ve 24-48 saatte düzelir. El ve ayaklarda deformiteler ise %10 oranında saptanır [65]. SLE hastalarının %15'inde el bileğinde karpal instabilite görülür. Bu durum skafoïd kemik ile lunat ve diğer karpal kemikler arasındaki mesafenin (3mm) fazla olmasıdır [66]. SLE'de monoartikuler tutulum söz konusu ise, mutlaka septik artrit düşünülmelidir. Sinovyal sıvı analizi, ayırıcı tanıda faydalı olur .

Osteonekroz veya avasküler nekroz ( AVN); SLE'li hastalarda % 5 ile % 30 oranlarında bildirilmiştir [67] ve sıklıkla ağırlık taşıyan eklemleri etkilemektedir. En sık femur başı olmak üzere humerus başı, femoral kondil, tibial plato tutulmaktadır [32, 66, 68]. AVN sıklıkla bilateraldir. Genelde steroid kullanımına sekonder gelişir, diğer nedenler Raynaud fenomeni, küçük damar vaskülit, yağ embolisidir. Osteonekroz, kortikosteroid kullanımından kısa süre sonra ve çoğunlukla da ilk 1-2 ay içinde gelişmektedir [69]. Direkt radyografi genellikle erken AVN da normaldir, geç değişiklikleri kemikte skleroz, irreversibl eklem hasarını gösterebilir. Prospektif çalışmalarda MRG'nin erken AVN tanısında radiografi ve sintigrafiden daha üstün olduğu izlenmiştir ve yüksek doz kortikosteroid tedavisi alan asemptomatik SLE hastalarında osteonekrozu saptamak için MRG kullanılmıştır [67, 70].

Osteoporoz ve osteopeni; SLE'li hastalarda kırıklar ortaya çıkana kadar asemptomatiktir. Hastalarda trabeküler kemikler (vertebra ve kaburga kemikleri gibi) kortikal kemiklere göre daha fazla etkilenmektedir [71]. Kadın hastalar üzerinde yapılan prospektif çalışmalarda osteoporoz ve osteopeni saptanan SLE'li hastalarda geleneksel risk faktörlerinin (yaş, menapoz, sigara içme gibi) yanında artmış renal ve uç organ tutulumunun olmasının, immüsupresif tedavilerin kullanılmasının, hastaların güneş ışığından korunmasına sekonder D vitamini eksikliğinin gelişmesinin, erken over yetersizliklerinin oluşmasının hastalarda osteoporoz riskini arttırdığı gösterilmiştir [72, 73]. Çalışmalarda düşük mineral dansitesi ile hastalık aktivitesi ve kortikosteroid kullanımı arasında ilişki bulunamamış ve bu durum başka çalışmalarda da desteklenmiştir [74, 75]. Bu çalışmalarda osteoporoz sıklığı %18 ve osteopeni sıklığı %49 olarak saptanmıştır [74].

Kemik kırıkları; SLE'li hastalarda yapılan çalışmalarda fraktür riskinin normal popülasyona göre 5 kat arttığı saptanmıştır. Kırık riskini artıran faktörlerin tanı anında ileri yaşta olma, uzun hastalık süresi, uzun süreli glukokortikoid tedavi kullanımı, erken menapoz ve daha az oral kontraseptiflerin kullanımı olarak düşünülmüştür [76]. Antifosfolipid antikorlarının varlığının da fraktür riskini artırabileceği düşünülmüştür. Vertebra fraktürleri, SLE'li hastaların %20'sinde saptanmış olup daha çok intravenöz metilprednizon kullanımı ve erkek cinsiyet ile ilişkilendirilmiştir [77].

SLE'li hastalarda myalji, kas güçsüzlüğü şikayetleri %70 oranında görülür ancak ciddi kas güçsüzlüğü, atrofi veya myozit hastaların ancak %7 ile 15' inde izlenmektedir [78]. Bu şikayetler hastalığa bağlı olabileceği gibi hastalığın tedavisinde kullanılan glukortikoid ve antimalaryal tedavi ile de ilgili olabilmektedir [79]. Tedavi ile ilgili kas problemleri SLE'ye bağlı tutulumdan kolaylıkla ayrılabilir. Tedaviye bağlı myopati veya myozitte bazı hastalarda serum LDH düzeyi yüksek olmasına karşın serum kreatinin kinaz (CK) ve/veya aldolaz düzeyleri normal sınırdadır [80]. Kas biyopsisi yapıldığında vakuolizasyonda artma izlenirken inflamasyon bulguları izlenmemektedir [78]. Fibromyalji benzeri semptomlar hastaların yaklaşık %60'ında gözlenirken fibromyalji ancak %20-30 oranında izlenmektedir [81].

SLE'li hastalar; dermatolojik faktörler, kortikosteroidler ve vaskülopatiye sekonder septik artrit ve osteomyelite predispozitedir. Steroid tedavisi enfeksiyonu maskeler ve hastalık kronikleşebilir [66, 74]. Mikroorganizmanın tipleri stafilokok aureus, gram negatif basiller ve Mikobakterium tuberkülozis'dir.

#### **2.3.4. Renal Tutulum**

SLE olgularının yaklaşık yarısında görülen böbrek tutulumu daha çok hastalığın ilk yıllarında gelişmektedir [32] ve uygun tedavi ile hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları % 46 ile 95 arasındadır [82]. Amerika'da yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet, Afrika , İspanyol ve Asya kökenli olmak, tanı yaşının <33 olması, renal tutulum için önemli risk faktörleri olarak gösterilmiştir [82]. Aynı zamanda

Afrika kökenli Amerikalılar'da, ispanyollar'da ve Asyalılar'da lupus nefriti daha ciddi seyirlidir [82, 83].

Böbrek tutulumu hastalarda çok değişik klinik ve laboratuvar bulgular ile karşımıza çıkabilmektedir. Hastalarda normal böbrek fonksiyonuna eşlik eden asemptomatik proteinüri ve /veya mikroskopik hematüriden ciddi seyirli nefrotik sendrom ve/veya akut böbrek yetmezliğine kadar değişik tablolar izlenebilmektedir. İdrar sediment incelemesinde büyük büyütme ile her alanda 5 veya üzerinde eritrosit veya lökosit görülmesi, silendirüri, günde 0.5 gr'dan fazla proteinüri ve üre-kreatinin yükseklikleri hastada böbrek tutulumunu düşündüren bulgulardır [84]. Takipte yeni gelişen hipertansiyon ve/veya noktüri öyküsü böbrek tutulumu yönünden uyarıcı olmalıdır.

Lupusa bağlı böbrek tutulumu immunkompleks ilişkili glomerüler hastalık olabileceği gibi tübulointerisyel hastalık ve vaskülopati şeklinde de görülebilmektedir [85]. Glomerüler hasarlanma patogenezinde, antids-DNA antikörlerinin glomerülde immun kompleks yaparak çökmesi en iyi bilenen neden olmakla birlikte [86], anti ds-DNA antikörlerinin mezenşial hücrelere direk olarak bağlanarak orada inflamatuvar yanıtı başlatması [87], C1q'ya karşı gelişen antikörlerin immunkompleks temizlenmesini bozması diğer nedenler arasında gösterilmektedir [88]. Hipokomplamantemi ile birlikte yüksek titrede anti ds DNA antikoru olan olgular glomerülonefrit açısından riskli gruplardır ve özellikle takiplerde dikkat edilmelidir. LUMINA çalışmasında hastalarda İspanyol ve Afrika kökenli olma, yüksek anti- dsDNA düzeyleri, anti RNP pozitif olması,

yüksek SLAM skoruna sahip olma nefrit gelişimi için önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur [83].

Lupus nefriti klinikte bakıldığında beş farklı tip ayırt edilebilir; sessiz nefrit, hızlı ilerleyen glomerulonefrit, ılımlı seyirli fakat aktif bulgularla seyreden nefrit, nefrotik sendrom ve son olarak da normal idrar sedimenti ile giden ilerleyici renal bozukluktur. Son tip genellikle nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), hipertansiyon veya glomeruloskleroza bağlı oluşabilmektedir. Standart renal biyopsi endikasyonları; idrar incelemesinde glomerüler hematüri ve hücre örneklerinin görülmesi, günde 0.5-1gr/gün proteinürinin eşlik ettiği glomerüler hematüri, glomerüler hematüri ile birlikte özellikle düşük C3 düzeyi ve/veya anti dsDNA antikolarının eşlik ettiği 0.3-0.5gr/günden az proteinüri, günde 1-2 gr/günden fazla proteinürinin olmasıdır [32]. Kronik aktif nefriti veya hızlı ilerleyen glomerulonefriti olan olgularda biopside genellikle fokal veya diffüz proliferatif glomerulonefrit saptanmaktadır. Bu grup mortalitesi ve morbitidesi en fazla olan gruptur. Nefrotik sendromlu olgularda çoğunlukla membranöz glomerulonefrite rastlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) histopatolojik sınıflamasında;

- Sınıf I : Minimal mezengial lupus nefriti
- Sınıf II : Mezengial proliferatif lupus nefriti
- Sınıf III : Fokal proliferatif lupus nefriti
- Sınıf IV : Diffüz proliferatif lupus nefriti
- Sınıf V : Membranöz lupus nefriti
- Sınıf VI : Sklerozan lupus nefriti

**Tablo 1: Lupus nefritinin uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Grubu'nun histopatoloji sınıflaması (2003)**

<i>Sınıf I Lupus Nefriti</i> (Minimal mezengial lupus nefriti(LN))	Işık mikroskop bulguları normal, immunfloresan(IF) boyamada mezengial immundepozitler vardır.
<i>Sınıf II Lupus Nefriti</i> <i>Mesengioproliferatif LN</i>	Işık mikroskopunda; az miktarda mezengial hiperselülerite ile mezengial makriks genişlemesi ve immün depositler Elektron mikroskopisi veya IF da az miktarda subendotilyal veya subepitelyal depositler görülebilir.
<i>Sınıf III Lupus Nefriti</i> <i>Fokal proliferatif LN</i>	Glomerüllerin %50'sinden azını etkiler, tipik fokal subendotelyal immün depositler görülür, glomerüllerde aktif veya inaktif segmental veya global endokapiller veya ekstrakapiller glomerülonefrit görülmektedir.
<i>Sınıf IV Lupus Nefriti</i> <i>Diffüz Proliferatif LN</i>	Glomerulerin %50'sinden fazlasında aktif veya inaktif, segmental veya global endokapiller veya ekstrakapiller ,tipik olarak subendotelyal immundepozitlerin izlendiği ve mezengial değişikliklerin eşlik edebildiği glomerülonefrit izlenir. <i>Diffüz segmental GN(IV-S)</i> ; segmental tutulumun izlendiği tip <i>Diffüz global GN(IV-G)</i> ; global tutulumun izlendiği tip
<i>Sınıf V Lupus Nefriti</i> <i>Membranöz LN</i>	Global veya segmental subepitelyal immundepozitler veya ışık mikroskopisinde onların morfolojik şekilleri izlenir. Sınıf III ve sınıf IV lupus nefritlerinin kombinasyonu şeklinde ortaya çıkabilir. Mikroskopik incelemede ilerlemiş sklerotik lezyonlar izlenebilir.
<i>Sınıf VI Lupus Nefriti</i> <i>Sklerozan lupus nefriti</i>	Glomerüllerin %90'dan fazlasında ilerlemiş ve aktivite bulgularının izlenmediği global skleroz izlemektedir.

Weening JJ ve et al;The clasificationog Glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revised. J.Am Soc.Nephrol 15:241, 2004

Sınıf I ve sınıf II lupus nefritlerinde prognoz daha iyidir [88] .Sınıf IV lupus nefritli SLE'li hastalarda (yaklaşık %40) en sık görülen glomerülonefrit olup prognozu da en kötü olan nefrit tipidir. Bunu hastalarda %25 oranla sınıf III lupus nefriti ve %15 oranla da sınıf V lupus nefriti izlemektedir [32]. Lupusun membranöz glomerulonefriti (GN) diğer membranöz nefritlere göre tedaviye daha

dirençlidir ve tedavi yanıtları orta derecededir [88]. Sınıf V glomerulonefriti hastaların %10-20'si gibi sıklıkla görülebilmektedir ve prognoz proteinüri düzeyine bağlıdır. Tanı anında orta dereceli proteinüri olması tedaviye yanıtın daha iyi olacağını gösterirken, nefrotik düzeyde proteinüri ile birlikte kronik ödem varlığı prognozun daha kötü olacağına işaret eder. Böbrek biyopsisinde histopatolojik tip kadar aktivite ve kronisite bulguları da tedavinin düzenlenmesinde önemlidir [32]. Biyopside aktivite bulguları; hücresel proliferasyon, hücresel kresentler, fibrinoid nekroz, hiyalen trombüsler, glomerülde lökosit infiltrasyonu, intertisyumda mononükleer hücre infiltrasyonudur [85]. Kronisite bulguları ise; glomeruler skleroz, fibröz kresentler, tübüler atrofi, intertisyel fibrözü içermektedir. Aktivite bulguları tedavi ile yararın daha iyi olacağını gösterirken kronisite bulguları çoğunlukla geri dönüşümsüzdür. Kronisite bulguları olmayan olgular steroid tedavisinden en çok yararlanan olgulardır. Orta derecede kronisite bulguları olan olgular ise mutlaka sitotoksik tedavi (çoğunlukla siklofosfamid) gerektiren olgulardır [85]. Lupus nefriti aktivasyonu ve /veya izleminde kullanılacak serolojik testler; anti ds- DNA ile C3ve C4 düzeyleridir [32]. Anti dsDNA titresindeki değişiklikler özellikle titrede artma olması lupus nefriti alevlenmesi açısından önemlidir [32].

Lupus nefritli hastalarda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişmesi açısından prognostik faktörler renal ve non renal faktörler olarak ayrılabilir [85]. Böbrek dışı nedenler erkek cinsiyet ve eş zamanlı anemi, trombositopeni ve/veya lökopeni gibi hematolojik tutulumların olması [89], tanı yaşının genç olması (<24 yaş), tedaviye rağmen düşük kompleman seviyeleri ve /veya yüksek

anti ds DNA düzeylerinin olması [90, 91], antifosfolipid antikorlarının olması ve düşük sosyoekonomik gelir düzeyine sahip olmak sayılmaktadır [92]. Böbrek kaynaklı nedenler ise hastada renal tutulumun şiddetli seyretmesi, glomerülde % 50'den fazla kresent olması ve yüksek kronisite indeksi olması, immunsupresif tedaviye başlama zamanının geçikmesi [93, 94], tedaviye rağmen iyi yanıt alınamaması, renal tutulumun alevlenmesi (alevlenme tipi de önemli) [94, 95], tedaviden sonraki 1 yıl içinde proteinüri düzeyinde değişiklikler olarak sayılmaktadır [96]. Renal tutulumlu hastalarda tedavi ile remisyonun elde edilememesi SDBY ilerlemede belki de en önemli faktördür [88]. Remisyonun başarılacağını gösteren faktörler; düşük bazal proteinüri olması, normal kreatinin seviyeleri, beyaz ırktan olma, lupusun başlangıç yaşının ileri yaş olması, lupus nefriti tanısı konulduktan sonraki 3 ay içinde uygun tedaviye başlamaktır [89]. Tedavi ile remisyon sağlanan hastalarda relaps olacağını gösteren risk faktörleri ise inkomplet remisyon, beyaz ırk dışında olma, tekrarlanan biyopsilerde histolojik aktivite bulgularının görülmesi, hipertansiyon, persistant düşük kompleman düzeyleri ile yüksek anti-dsDNA düzeyleridir [95, 97].

### **2.3.5. Nöropsikiyatrik tutulum:**

Nöropsikiyatrik sistem tutulumu (NPSLE) SLE'li hastalarda en önemli mortalite ve morbitide nedenlerinden birisidir [32]. Nöropsikiyatrik semptomların SLE'li hastalarda görülme sıklığının hastalığın başlangıcında veya takibinde %10 ile % 80 oranında olduğu bildirilmiştir. Hastalarda semptomlar primer hastalığın

kendisine bağı olabileceği gibi sekonder olarak da hastalığın komplikasyonlarına (hipertansiyon, enfeksiyonlar, organ yetmezliklerine ikincil gelişen metabolik komplikasyonlar vs) veya kullanılan tedavilere bağı olarak ortaya çıkabilmektedir.

**Tablo 2 : Amerikan Romatoloji Derneğince (ACR) nöropskiatrik tutulumların sınıflanması**

<i>Santral sinir sistemi</i>	<i>Periferel sinir sistemi</i>
Aseptik menenjit	Gullian –Barre sendromu
Serebrovasküler Olaylar	Otonomik Nöropati
Demiyelizan sendrom	Mononöropati, tek ya da multipleks
Baş ağrısı	Polinöropati
Hareket bozukluklar	Myastenia Gravis
Nöbetler	Kranial Nöropati
Myelopati	Plexipati
Akut konfüzyonel durum	
Anksiyete bozukluğu	
Bilişsel Disfonksiyon	
Duygu durum bozuklukları	
Psikoz	

\* Amerikan Romatoloji Derneğince (ACR) nöropskiatrik tutulumların sınıflanması, Arthritis Rheum1999;42;599

Nörolojik sistem tutulumunun patolojisinde daha önceleri vaskülitten şüphelenilmesine karşın yapılan otopsi çalışmalarında vaskülitin nadir sebeplerden biri olduğu görülmüştür [98]. Patogeneizde vaskülopati, antikorların ve inflamatuvar mediatörlerin belirgin rol oynadığı düşünülmektedir. Otopsi serilerlerinde çoğu hastada daha çok küçük ve orta boy vasküler yapıların etkilendiği, perivasküler mononükleer hücrelerin izlendiği ancak fibrinoid nekroz

gibi yapısal hasarların olmadığı vaskülopati izlenmiştir [99]. Patolojide inflamasyon mediatörlerinin intraserebral sıvıda artmasının da rol oynadığı düşünülerek yapılan çalışmalarda intrakranial veya intratekal sıvı incelemelerinde artmış interleukin 6, interferon alfa, interleukin 10, interleukin 8 ve TNF-alfa düzeyleri saptanmış ve bu mediatör düzeylerindeki artış ile nöbet ve psikoz arasında ilişki olduğu bildirilmiştir [100-102]. Patolojide rol oynadığı düşünülen belli başlı antikolar ise; antinöronal antikolar, anti gangliyozyd antikor, anti RNP glutamat reseptör antikor, anti-DNA antikor, anti-ribozomal antikor, anti B2 glikoprotein1 antikor, antiprotrombin ve lupus antikoagulanıdır.

En sık görülen nörolojik tutulum şekilleri; bilişsel fonksiyonlarda bozulma, inme, nöbet, başağrısı ve periferik nöropatilerdir. Bilişsel disfonksiyon hastalarda hafızada zayıflama, karar verme ve düşünme yeteneğinde bozulma şeklindedir ve yapılan çalışmalarda %20 ile 80 oranında saptanmıştır, hastalarda lenfositotoksik antikolarla ilişkisi olduğunu öne süren çalışmalar vardır [103, 104].

Sistemik lupus eritematozus belirgin oranda artmış inme ve serebrovasküler olaylara bağlı erken ölüm riskine sahip bir hastalıktır [105]. SLE'lu hastaların yaklaşık %8'inde klinik olarak ciddi inme saptanılmıştır [105, 106]. Yapılan bir çalışmada yaş ve cinsiyet açısından eş olan kontrol grubu ve SLE hastaları karşılaştırıldığında SLE hastalığının inme için artmış risk meydana getirdiği gözlenmiştir [107]. SLE hastalarında inme genellikle ciddi seyirlidir. Sıklıkla hastalığın ilk yıllarında ortaya çıkmakta ve sonraki 5 yıl içinde tekrarlama eğilimi

göstermektedir. Hastalarda inme ile diğer trombotik olaylar ve antifosfolipid antikoru arasında sıkı ilişki saptanmıştır. SLE' li hastalarda; bazal hastalık aktivitesi, kronik steroid tedavisine sekonder artmış hipertansiyon ve ateroskleroz, artmış plazma homosistein düzeyi, enfeksiyonlar, kalp kapak hastalıklarında inme riskinin artmasında rol oynamaktadırlar [108-110]. Hastalarda intraserebral veya subaraknoid kanamaya bağlı hemorajik inmelerde görülebilmektedir. SLE'li hastalarda subaraknoid hemoraji dışındaki tüm inme şekillerine rastlanabilmektedir [107].

Santral sinir sistemi (CNS) vaskülitisi genellikle aktif lupus hastalarında ciddi başağrısı, konfüzyon, nöbet yada koma şeklinde görülebilmektedir. Başağrısı hastaların pek çoğunda görülmekle birlikte izole başağrısı ile SLE arasında ilişki gösterilememiştir.

SLE'li hastalarda jeneralize yada parsiyel nöbetler izlenmektedir ve sıklığı hastalarda %10-20 oranındadır [111-113]. Nöbetler hastanın tanı almasını sağlayan ilk semptomlar olabileceği gibi hastalığın takibinde ortaya çıkabilmektedirler. Nöbetlerle ilişkili anti-Sm antikoru, anti fosfolipid sendromu, hastanın ek diğer nöropsikiyatrik semptomlarının olması ve yüksek hastalık aktivitesi ilişkilendirilmiştir [112, 114]. Nöbet etiyolojisinde hastalığın kendisi dışında üremi gibi metabolik bozukluklar, hipertansiyon, enfeksiyonlar, tümör, kafa travması, inme, hastanın kullandığı ilaçları bırakması, ilaç intoksikasyonu (yüksek doz antimalaryal ilaç, nitrojen mustard vs) gibi nedenlerinde rol oynayabileceği unutulmamalıdır [110, 113,115]. Nöbetler genç ve yüksek hastalık

aktivitesi olan SLE'li hastalarda daha erken ortaya çıkabilmektedir. Hastalık aktivitesi yüksek, antifosfolipid antikorları pozitif, daha önce inme geçirmiş hastalar tekrarlama eğilimi göstermektedir [111,112]. Anti La antikorlarının pozitif olması ve tedavide antimalaryal ilaç kullanımının nöbet görülme sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar da vardır [116, 117]. Psikiyatrik tutulum şekilleri; anksiyete, bilişsel fonksiyonlarda bozulma, duygu durum bozukluğu ve psikozdur.

Hastaların %10-15 inde rastlanılan periferik nöropatinin büyük olasılıkla sinileri besleyen küçük arteriyollerin vaskülopatisine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Genellikle asimetric, orta şiddetli, duyuşal sinirlerin ön planda tutulduğu, birden fazla sinirin etkilendiği (polinöropati veya mononöritis multipleks şeklinde) nöropati şeklindedir. Nöropatiler nöbetlerin tersine hastalığın erken dönemlerinde izlenmezler. Otonom nöropati, inflamatuvar poliradikülönöropati şeklinde tutulumlarda bildirilmiştir [118, 119].

Hareket bozuklukları, kranial nöropatiler, göz tutulumu, transvers myelit ve menenjit daha nadir görülen tutulum şekilleridir [32]. Hareket bozuklukları hastaların %5'den az kısmında görülür, izole olarak görülmezler, genellikle aktif hastalığın ve organik beyin tutulumunun olduğu durumlara eşlik ederler. Kranial sinir tutulumları diğer hastalık tutulumlarına eşlik ederler. Optik nöropati sıklıkla bilateraldir. Nadir olmasına karşın kranial nöropatiler görüldüğünde multiple skleroz, inme ve menenjitten ayırıcı tanıları yapılmalıdır [119]. Menenjit vakaları enfeksiyona bağlı olabileceği gibi kullanılan ilaçlara sekonder aseptik menenjit (özellikle NSAİİ ve azatioprin) şeklinde de görülebilmektedir.

### **2.3.6. Kardiyovasküler Tutulum:**

Kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz SLE’de mortalite ve morbidite üzerinde en büyük rolü oynayan faktörler arasındadır [32]. Kardiyak tutulum kalp kapakları, myokard, iletim sistemi, perikard gibi kalbin herhangi bir komponentinde olabilir [32].

SLE’li hastalarda perikardiyal tutulum ekokardiyografi ile en sık rastlanan lezyonlardır ve hastalarda semptomatik kardiyak tutulumun en sık sebebidir [120]. Perikardiyal tamponad nadirdir, hafif yada orta dereceli asemptomatik effüzyonun izlendiği tutulum genellikle plörezi, plevral effüzyonlarla birlikte yaygın serozit şeklinde aktif hastalık sırasında saptanmaktadır [46, 120, 121]. Perikardiyal sıvı incelendiğinde plevral effüzyonda da izlenen antinükleer antikorlar (ANA), patolojik hücre içerikleri (LE hücreleri), düşük komponent düzeyleri ve immunkompleksler, düşük glukoz düzeyi ile değişken protein düzeyleri saptanmaktadır. Semptomatik perikardit genellikle nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara özellikle de indometasine yanıt vermektedir, yanıtız hastalar glukokortikoidler ile tedavi edilmektedir [122].

Myokardit nadir görülmekle birlikte en ciddi kardiyak tutulumlardandır. Hastalarda görülme sıklığı değişik çalışmalarda %8 ile %25 oranındadır, genellikle aktif hastalık sırasında gözlenmektedir. Hastalarda vücut ısısı ile uyumsuz taşikardi olduğunda, elektrokardiyografide ST ve T dalgası anormallikleri izlendiğinde veya açıklanamayan kardiyomegali olduğunda myokarditten şüphelenilmelidir. Myokard tutulumunun yapılan bazı çalışmalarda

anti ribonükleoprotein (RNP) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [123]. Afrika kökenli Amerikalılar'da myokardit prevalansının İspanyol ve beyaz hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür [124].

Kapak tutulumu SLE'nin sık görülen kalp tutulumlarından. En sık görülen tutulum şekli diffüz kapak kalınlaşması şeklindedir ve sıklıkla mitral ve aort kapakları tutulmaktadır [125]. Daha az sıklıkla, kalp kapaklarında nodüler lezyonlar, regürjitasyon, vejetasyonlar ve stenotik lezyonlar izlenmektedir. SLE'de Libman Sacks endokarditi denilen nonbakteriyal trombotik endokarditte görülebilir ve bu durum antifosfolipid antikorları ile ilişkilidir. Libman Sacks endokarditi; kapak tahribatı öncülüğünde ve valvulit ile ilişkili olabilen, 1- 4 mm arasında değişen, steril granüler vejetasyonların izlendiği, tek veya multiple vejetasyonlarla karakterize atipik verrüköz endokardittir, ve genellikle asemptomatiktir. Ancak verrüköz kapaklardan kalkan parçalar sistemik emboliye neden olabilir veya hasarlı kapakların üzerinde bakteriyal endokarditler gelişebilmektedir. Bakteriyal endokardit riski nedeniyle cerrahi operasyonlar öncesinde hastalara antibiyotik profilaksisi önerilmektedir.

Konjenital kalp bloğu olup maternal anti Ro/SSA ve anti La/SSB antikorları varlığı ile ilişkili neonatal lupus sendromunun bir parçasıdır. Konjenital kalp bloğu gelişen infantların annelerinin bir kısmında SLE izlenmektedir. Bu annelerde asemptomatik olanlar olduğu gibi, sjögren sendromu, undiferansiye bağ dokusu hastalığı da görülebilmektedir. Anti Ro/SSA ve anti La/SSB pozitif olan annelerin bebeklerinde konjenital kalp bloğu gelişme riski % 3 tür, bu sebeble

gebe SLE hastalarında gebeliğin erken döneminde antikorların kontrol edilmesi önerilmektedir.

SLE'li hastalarda ateroskleroz multifaktöriyal bir problemdir. Hiperlipidemi, obezite, hipertansiyon gibi koroner arter hastalığının risk faktörleri, SLE'li hastalarda daha sık görülür. SLE hastalarda koroner arter hastalığına bağlı mortalite oranı genel popülasyona göre 9 kez daha fazladır [126]. Arteroskleroz; endotelial yaralanma ve intraselüler kolesterol birikimi kadar sirkülasyondaki immünkompleksler, renal hastalığa sekonder hipertansiyon ve kortikosteroid kullanımına sekonder dislipoproteinemiye bağlı olarak da hızlandırılabilir [66, 126, 127] .

Tipik olarak, SLE hastalarında vaskülit 100 mikrometre çapından daha küçük damarları etkiler; fibrinoid nekroz, duvar kalınlaşması, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilişkilidir [66], herhangi bir organı tutabilir ve iskemi ile sonuçlanır.

### **2.3.7. Solunum Sistemi Tutulumu**

Plevral tutulum, solunum sisteminde SLE nin en yaygın belirtisidir. Plöretik ağrı, plevral effüzyonun eşlik edip etmediğinden bağımsız olarak hastaların %45 ile 60'ında izlenmektedir [128]. Otopsi incelemelerinde plevral effüzyon oranı %93 civarında iken, klinik olarak hastaların %50'sinde görülmektedir [129]. SLE'de plevral effüzyon genellikle bilateral, küçük miktarlarda ve eksüdatiftir. Plevral sıvı incelemesinde lupus eritematozus

hücreleri, immün kompleksler, anti-dsDNA antikorları ile serum glukoz düzeyine göre daha düşük glukoz oranları izlenmektedir. SLE plevral tutulum sıklıkla non streoid anti inflamatuvar ilaç tedavisine yanıt vermektedir.

SLE hastalarının %50'sinden fazlasında pulmoner hastalık gelişir. Pnömoni, pulmoner hemoraji, Lupus pnömonisi en yaygın olanlardır [130]. Akut pnömoni hastaların % 12'sinde meydana gelir. Hastalarda öksürük, dispne, ateş, nefes darlığı gibi nonspesifik solunum sistemi şikayetleri izlenir. Tipik olarak akciğer tabanında, unilateral veya bilateral yamalı konsolidasyon alanları mevcuttur. Alveolo- kapiller hasar sonrası ödem ve hemoraji gelişebilir. Plevral effüzyon sıklıkla eşlik eder [129]. Enfeksiyona bağlı gelişen fokal konsolidasyonun akut pnömoniden ayırt edilmesi zordur. Enfeksiyon ekarte edildikten sonra klinik ve laboratuvar değerlendirme yapılarak lupus pnömonisi tanısı konur. Akut alveolit tanısı kortikosteroidlerle tedavi edilince reversibl olması ve BT de buzlu cam görünümüyle tanı konulur. Reversible olan pulmoner hasarlar tedavi edilmezse pulmoner fibrozis ve pulmoner hipertansiyon gibi sekeller gelişebilir.

Kronik interstisyel pnömoni; pulmoner fibrozis SLE hastaların % 3 ile %13'ünde izlenen, ciddi klinik yaratan ve akut pnömonin sekeli olabilen komplikasyonudur. Hastalarda klasik olarak kronik interstisyel AC hastalığı şeklinde ortaya çıkabilir. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte semptomatik olduğunda belirgin semptomları; egzersiz ile artan nefes darlığı ve kuru öksürüktür. Yapılan bazı çalışmalarda asemptomatik olan hastalara solunum

fonksiyon testleri (SFT) yapıldığında 2/3 ünde SFT'nin bozuk olduğu [128], yüksek rezolüsyonlu tomografi uygulandığında ise %70 oranında bulgular izlendiği gözlenmiştir [131] İnce kesit BT interstisyel akciğer hastalığını ve göğüs radyografisinde görülmeyen lezyonları saptar [129, 131].

Pulmoner alveoler hemoraji; SLE' nin nadir görülen ancak mortalitesi yüksek bir komplikasyonudur. Mortalite oranları %50 ile %90 arasında değişmektedir [132]. İmmün mediatörlere, üremiye, enfeksiyona sekonder gelişebilmektedir. Göğüs radyografisinde özellikle alt zonlarda bilateral yamalı ve asiner opasiteler mevcuttur. Pulmoner hemoraji sıklıkla daha önceden tanı almış SLE hastalarında yüksek anti dsDNA antikorları ve aktif ekstrapulmoner hastalık olduğunda gözlenmektedir [133]. Ayırıcı tanıda aspirasyon ,enfeksiyon, pulmoner emboli ve vaskülit akılda tutulmalıdır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon SLE' nin komplikasyonudur ve aPL-ab sendromlu hastalarda daha yaygın görülür. Antifosfolipid antikor sendromlu SLE hastalarının % 25'inde, kronik interstisyel akciğer hastalığına sekonder SLE hastalarının %14' ünde pulmoner arteriyel hipertansiyon görülür [134]. SLE'deki pulmoner hipertansiyon patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte tekrarlayan pulmoner emboli, vaskülopati ve parankimal hastalık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [129,134,135]. SLE'li hastalarda ciddi pulmoner hipertansiyon kliniğine nadiren rastlanmaktadır.

Genel popülasyona göre SLE'li hastalarda pulmoner enfeksiyon riski 3 kat daha yüksektir. Nedenleri intrinsek immunolojik anormallikler, patojene karşı

nuturel killer (NK) hücre aktivitesinde azalma ve immunosupresif tedavi bulunur [66,129]. Atelektazi, altta yatan parankimal hastalık ve solunum kaslarının zayıflığı, SLE hastalarında staz ve sekresyonun zayıf klirensi solunum yolları enfeksiyonlarına zemin hazırlar. SLE'li hastalarda pnömoni sebepleri Stafilokokkus aureus, Mikobakterium türleri ve Pnömonitis karinii olabilir. Nokardia enfeksiyonunun prevalansı genel popülasyona oranla SLE'li hastalarda oldukça yüksektir [129]. SLE hastalarında pulmoner tüberküloz prevalansı da yüksektir [136]. Tekrarlanan pulmoner enfeksiyon bronşektazi gelişimine öncülük eder.

### **2.3.8. Gastrointestinal Sistem Tutulum**

SLE, gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını tutabilir. Lupus hastalarının %1-25' inde özofagus tutulumu görülmektedir [137]. Disfaji en sık rastlanan semptomdur ve sıklıkla özofagus hipomobilitesine bağlıdır [137].

Özofagusda proksimal 1/3 ünde hipomotilite görülür ve reflü özofajite predispozandır [138]. Disfajisi çoğunlukla episodiktir. Özofagiyaal dismotilitenin raynaud fenomeni ve anti-RNP antikorlarının varlığıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [139]. Disfajisi olan çoğu hastalarda, gastroözofageal reflü semptomları, atipik göğüs ağrısı izlenir. SLE'li hastalarda yapılan monometri çalışmalarında %32 oranında özofagus fonksiyon bozuklukları saptanmıştır [140]. SLE'li hastalarda diğer disfaji nedenleri; özofagus yapışiklıkları, gastroözofageal reflü hastalığı, özofagiyaal kandidiyazis ve sitolomegalovirus enfeksiyonları

(immünespresif tedavi alan hastalarda) ve özefagus ülserleridir [141]. SLE hastalarında peptik ülser % 4-21 civarında görülmektedir [137]. Bu komplikasyon daha çok non steroid antiinflamatuvar ve/veya kortikosteroid tedavileri alan hastalarda görülmektedir [142, 143].

Hastalarda bulantı veya kusmanın eşlik ettiği karın ağrısı % 30 oranında izlenebilir [144, 145]. SLE ile ilişkili durumlar özellikle de akut mezenterik vaskülit, peritonit, pankreatit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır [145]. SLE vaskülopatisine bağlı iskemi her organı etkilemekle birlikte, gastrointestinal sistemde süperiyor mezenterik arterin beslediği küçük çaplı damarların vaskülitini sorumludur. SLE’li hastalarda karın ağrısı etiyojisi araştırılırken atlanan bir durumda peritonittir. Klinik olarak peritonit hastalarda nadir olmasına karşın otopsi serilerinde % 60-70 oranında geçirilmiş peritonite rastlanılmıştır [145].

Pankreatit, SLE hastalarının % 8-28’ inde görülür. Diffüz veya fokal olabilir. SLE’ deki pankreatit küçük pankreatik damarların iskemisi, vaskülit, immün kompleks birikiminden dolayı olabilir [141]. SLE hastalığı olmayan immünespresif hastalarda azatioprin ve glukokortikoid kullanımı ile pankreatit atağı arasında ilişkili bulunmuşken SLE’li hastalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir [146]. Hastalarda tipik olarak karın ağrısı, bulatı, kusma ve serumda artmış serum amilaz düzeyleri izlenir. Hemorajik pankreatik vakalarında obliteratif vasküler tromboza bağlı nekrotizan vaskülit gelişir ve bu vakalarda klinik daha gürültülü seyreder [147]. Kronik pankreatit yaygındır ve

asemptomatik olabilir. SLE de pankreatik disfonksiyon tekrarlayan pankreatit epizodları ve pankreastaki küçük damarları etkileyen kronik vaskülit ile ilişkilidir [148]. Duktal sistemdeki kalsiyum birikimi, pankreatik kanalda daralma ve genişleme, pankreasta atrofi oluşabilir

Hepatomegali hastaların %50'sinde bildirilmiştir ancak sağ üst kadranda ağrısı nadirdir [149]. Karaciğer testlerinden AST, ALT, LDH ve ALP enzim yükseklikleri gözlenebilmektedir, bu durumun aktif lupusa veya NSAİİ kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür [32]. Lupoid hepatit, klinik ve serolojik olarak SLE olan hastalardaki otoimmün hepatittir. Otoimmün hepatit, SLE'li hastalarda çok nadir görülen bir durumdur. Antinükleer antikor hem otoimmün hepatit hem de lupoid hepatitte pozitif olarak izlenirken, anti ribosomal P protein antikorlar lupoid hepatitte, anti mitokondrial antikor (AMA) ve anti-düz kas antikorları da otoimmün hepatitte pozitifdir [32].

Protein kaybettiren enteropati; SLE'li hastalarda az sayıda çalışmalarda bildirilen ve olgu olarak yayınlanan, daha çok genç bayan hastalarda görülen, ciddi ödem ve hipoalbuminemiyenin izlendiği bir hastalıktır [150]. Glukokortikoid tedavine iyi yanıt verdiği düşünülmektedir [151].

### **2.3.9. Retiküloendotelyal Tutulum**

Lenfadenopati, SLE hastalarının yaklaşık %40'ında hastalığın başlangıcında veya takibinde ortaya çıkmaktadır. Lenfadenopatiler ağrısız ve yumuşak lezyonlardır, değişik boyutlarda olabilirler Yaygın veya bölgesel

olabilirler ,en sık olarak aksiller, servikal ve inguinal bölgede izlenirler [32]. SLE'li hastalarda hastalık aktivitesine eşlik etmeksizin lenf nodu boyutlarında belirgin artış olduğunda biyopsi yapılmalıdır.

Splenomegali hastaların %10 - %45'inde özellikle hastalık aktivitesi sırasında gözlenmektedir, sitopeniler ile ilişkisizdir [32]. Dalağın karakteristik histopatolojik görünümü periarteriyal fibrozis veya soğan kabuğu görünümü olup bu görüntü SLE için patognomikdir [32].

### **2.3.10. Hematolojik Sistem Tutulumu**

Anemi, lökopeni veya lenfopeni ve trombositopeniyi içeren sitopeniler SLE'li hastalarda sıklıkla izlenirler ve hastalığın tanı kriterleri içerisinde yer alırlar. Hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara bağlı olabilir[32]

Anemi pek çok farklı sebebe bağlı olmakla birlikte en sık olarak kronik inflamasyona bağlı kemik iliğinde eritrosit yapımının baskılanması sonucu gelişmektedir [152]. SLE'li hastaların yaklaşık %10'unda hemolitik anemi görülmektedir ve sıklıkla direkt coombs testi pozitifdir [153].

Lökopeni hastalarda siktir, genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Lökopeni (<4500/ $\mu$ l) hastaların yaklaşık %50'sinde izlenirken [153], ciddi lökopeni (<500/ $\mu$ l) nadir izlenmektedir [154]. Lenfopenisi olan hasta serumlarında sitotoksik lenfosit antikörlerinin lenfopeninin derecesi ile ilişkili olarak titresinin arttığı izlenmiştir [155]. Lenfopeninin diğer nedenin de periferel

T hücrelerinin artmış Fas ekspresyonu sonucu apoptozise uğraması olduğu düşünülmüştür [155]. Nötropeni, hastalarda immün mekanizmalarla, kemik iliği baskılanması, kullanılan tedavilere veya hipersplenizime ikincil gelişebilmektedir [156].

Orta dereceli trombositopeni (100.000-150.000/ $\mu$ l) hastaların yaklaşık %25 ile 50'sinde izlenirken ciddi trombositopeni (<50.000/ $\mu$ l) %10 dan az bir hasta grubunda izlenmektedir [153,156]. SLE'de trombositopeniye sebep olabilecek birçok neden mevcuttur. En önemli neden, immün aracılı trombosit yıkılımıdır. Trombositlere bağlanan immünglobulinler nedeniyle trombositlerin dalakda yıkılması ile sonuçlanan idiopatik trombositopenik purpura SLE'li hastalarda hastalığın ilk bulgusu olabileceği gibi hastalık takibinde de gelişebilmektedir [32,157]. SLE'li hastalarda trombopoetine bağlı antikolar tanımlanmıştır ve antikor titrelerinin hastalardaki trombositopeni ile korele olduğu görülmüştür [158]. Trombositopeni ile birlikte tromboembolik olaylara bağlı sekel mevcutsa, genellikle antifosfolipid sendromu düşünülmelidir.

### **2.3.11.Göz Tutulum:**

Sicca sendromu ve nonspesifik konjunktivit SLE'de sık görülür ve nadiren görmeyi tehlikeye sokar. Bunun aksine retinal vaskulit ve optik nörit ciddi komplikasyonlardır ve günler haftalar içinde körlüğe neden olur. Glukokortikoid tedaviye sekonder katarakt veya glokom gelişebilir [32]

## 2.4. GEBELİK VE LUPUS

SLE genellikle doğurganlık dönemindeki kadınları etkilemektedir[159] Kadınlar da görülen sekonder amenore çoğunlukla hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi alan hastalarda menstural düzensizlik, siklofosfamid alan hastalarda da prematüre over yetmezliği bildirilmiştir [32]. SLE gebelik süresince anne ve fetus içinde rihs faktörü oluşturmaktadır. SLE'li hastaların gebe kalması için en uygun zaman hastalığın 6 ile 12 aydır klinik olarak remisyonda, böbrek testlerinin normal olduğu ve stabil seyrettiği dönemdir [32].

SLE'li kadın hastalarda; ciddi pulmoner hipertansiyon olması (>50 mmHg), restriktif AC hastalığı (zorlu vital kapasite<1 litre), kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği (kreatinin>2.8), aktif renal hastalık olması, ciddi HELPP sendromu veya preeklamsi öyküsü olması, son 6 ay içinde inme veya ciddi hastalık aktivitesi olması hem anne hem de fetüsün sağlığı için ciddi risk faktörleri oluşturmaktadır [160]. SLE'li gebe hastalar gebelik süresince hastalık aktivasyonu, preeklamsi gelişimi, intrauterin büyüme geriliği (İUGR), erken doğum eylemi ve gebelik kayıpları, neonatal lupus sendromu açısından yakın takip edilmelidir [32].

Gebelik, SLE hastalık aktivasyonu için rihs oluşturmaktadır, yapılan çalışmalarda %50'ye varan aktivasyon oranları saptanılmıştır ve her 3 trimesterde de aktivasyon oranları açısından fark gözlenmemiştir [160]. Yapılan çalışmalarda hastalık aktivasyonu gebelik remisyonda başladığında %7 ile 30 oranında gözlenirken, remisyonda olmayan hastalarda % 61 ile % 67 arasında olduğu

görülmüştür [161, 162]. Epidemiyolojik metanaliz çalışmalarında (1982 ile 1990 yılları arasında yapılan) gebeliğin hastalık aktivitesini arttırdığı ve hastalarda %13 ile 74 oranında hastalık alevlenmesine neden olduğu gözlenmiştir [163]. Gebelik sırasında meydana gelen hastalık alevlenmeleri çoğunlukla cilt, eklem ve hematolojik tutulumun olduğu hafif veya orta şiddetlidir [163].

Prospektif çalışmalarda SLE'li hastalarda gebelik boyunca hipertansiyon, venöz tromboemboli, postpartum hemoraji, erken doğum eylemi ve fetuste IUGR, neonatal ölümler, kalp ritim bozukluklarının daha fazla olduğu görülmüştür [164, 165].

Preklamsi, SLE'li hastalarda gebelik süresince %13 oranında izlenmektedir [166]. Preeklamsi antifosfolipid antikoru pozitif, öncesinde renal, diabet ve hipertansiyon hastalıkları olanlarda, gebeliğin hastalık remisyonunda değilken oluşarlarda, öncesinde preklamsi ve trombositopeni öyküsü olan hastalarda görülme sıklığı daha fazla izlenmiştir [160,162,167]. Hastalarda takipde gelişen preeklamsinin hastalık aktivitesi ve lupus nefritinden ayırımı önemlidir [168].

Kuzey Amerikada 2008 yılında yapılan multietnik bir çalışmada SLE'li hastalarda fetal kayıp oranlarının % 45 civarında olduğu izlenmiştir [169]. Artmış fetal kayıp için risk faktörleri arasında hastalarda hipertansiyon, aktif lupus hastalığı, lupus nefriti, hipokomplamantemi, artmış anti-dsDNA antikoru, trombositopeninin olduğunu gösterilmiştir [169,170]. Hastalarda Anti dsDNA antikoru plenta implantasyonunda önemli olan laminin ile cross reaksiyon

göstererek fetal kayıplara yol açtığını gösteren çalışmalar vardır [171]. Afrika kökenli Amerikalı SLE'li kadın hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada anti Ro antikor pozitif olan hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla ( %71 ile %17) fetal kayıp saptanmıştır [172].

Neonatal lupus; anti SSA veya anti SSB antikorları pozitif olan annelerden antikorların plasentadan pasif olarak geçmesiyle oluşan, fetüste kalpte iletim defekleri ve/veya ciltte döküntülerle giden bir hastalıktır [32]. Bu antikora sahip annelerde, SLE ve diğer otoimmün hastalıklar izlenebildiği gibi sadece antikor pozitifliği de olabilir. Neonatal lupus'un en önemli komplikasyonu fetüste % 2 oranında gözlenen komplet kalp bloğudur [173,174]. Ciltte izole raş da fetüslerde benzer oranlarda görülebilmektedir. Eğer SLE'li hastanın öyküsünde daha önceki gebeliğinde konjenital kalp bloğu olan doğum öyküsü varsa sonraki gebeliğinde fetüste bu risk %15'e çıkmaktadır.

## **2.5. ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR SENDROMU VE LUPUS**

Antifosfolipid antikor sendromu fosfolipidlere veya anyonik fosfolipidlere bağlı plazma proteinlerine karşı oluşmuş antikorlarla karakterize bir sendromdur. Hastalık, tekrarlayan venöz ve/veya arteriyal trombozlar, gebelik kayıpları ve trombositopeni ile karakterizedir. Altta yatan hastalık olup olmamasına göre primer ve sekonder APS olarak ayrılmaktadır. Sekonder nedenler arasında otoimmün ve romatizmal hastalıklar, enfeksiyonlar ve daha nadiren de ilaçlar yer almaktadır. Antifosfolipid antikor sendromunun en sık birlikte olduğu hastalık

SLE'dir. SLE'li hastalarda antifosfolipid antikorları %39 pozitif olarak saptanmaktadır. Antifosfolipid antikor pozitif hastaların % 42'sinde, lupus antikoagulanı pozitif hastaların %51'inde ve antikardiyolipin antikor pozitif hastaların %31'inde trombozlar görülmektedir. Hem primer APS'de hemde sekonder APS'de (özellikle SLE hastalarında) en önemli major organ tutulumu böbreklerdir. Lupus nefritli hastalarda LA antikorlarının pozitif olması hastanın prognozunun daha kötü (hipertansiyon ve proteinüri) olabileceğini düşündürür.

## **2.6. LUPUSDA MORTALİTE VE MORBİDİTE**

SLE prevelansı ve insidansı hastalık farkındalığının artması, hafif ve orta şiddetli hastalıkların sağlık çalışanlarınca daha iyi tanınması ile artmaktadır [175]. Geçen 50 yılda hastalığa bağlı sağkalım oranları %50'lerden %88-96'lara çıkmıştır [176,177]. Yapılan çalışmalarda 10 yıllık sağkalım oranları %77-80, 20 yıllık sağkalım oranları ise %70'lere ulaşmıştır [178]. Hastalığa bağlı sağ kalım oranlarının artması, hastaların daha erken tanısı almasına, tedavide kullanılan ajanların artması ve yan etkilerinin en iyi şekilde takip edilmesine, hastaya uygun tedavi modalitelerinin belirlenmesi ve hastaların daha iyi takip edilmesine bağlanmıştır. SLE'ye bağlı sağkalım oranlarının artmasına rağmen hala hastalarda mortalite riski genel popülasyona göre 3-5 kat daha fazladır [9]. Yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet, tanı yaşının geç olması ve belli etnik kökenlere bağlı olmanın (Afrika kökenli Amerikalı, İspanyol ve Asyalı) mortalite yönünden artmış risk taşıdığı görülmüştür. Ancak etnisiteye bağlı artmış mortalite

risklerinin sosyoekonomik durumdan bağımsız olmadığı ve hastalarda sosyoekonomik durumun düzeliş sağlığı hizmetine ulaşımının sağlandığında hastalardaki etnisiteye bağı mortalite oranlarının belirgin azaldığı görülmüştür.

SLE’li hastalarda mortalite erken (hastalığın kendisine bağı) ve geç mortalite (hastalık komplikasyonları veya tedaviye bağı) olarak ayrılmaktadır [175]. Erken mortalite nedenleri arasında hastalık aktivitesi, özellikle renal ve nöropsikiyatrik tutulumlar ve infeksiyonların rol aldığı düşünülmektedir. Geç mortalite nedenleri arasında ise vasküler olaylar, konjesif kalp yetmezliği, pulmoner ve/veya renal tutulumu bağı uç organ yetmezlikleri sayılmaktadır [175, 179].

## **2.7. SLE SINIFLAMA KRİTERLERİ**

SLE sınıflama kriterleri 1971’de belirlenmiş, 1982 yılında ve daha sonra 1997 yılında revize edilmiştir. Hastalığın seyri esnasında iyi dökümente edilmiş olarak bu bulgulardan herhangi 4 veya daha fazlasının olması durumunda bu hasta SLE’li olarak sınıflanır. Spesifitesi % 95, sensitivitesi % 75’dir. Tablo 1 de gösterilmiştir [180](**Tablo 3**).

**Tablo3: AMERİKAN ROMATOLOJİ DERNEĞİ (ACR) SLE TANI**

**KRİTERLERİ (1997)**

1)Malar Raş	Yanak ve burun sırtında, nazolabiyal olukları tutmayan düz veya kabarık eritem
2) Diskoid Raş	Keratotik skar veya folliküler tıkaç gösteren eritemli plaklar, eski lezyonlarda atrofik skar da meydana gelebilir.
3) Fotosensetivite	Ultraviyole ışığa maruziyet sonrası reaksiyon olarak gelişen döküntü
4) Oral Ülserler	Hekim tarafından saptanan oral ve nazofarengiyal ülserler
5)Artrit	İki veya daha fazla eklemden gözlenen şişlik, hassasiyet, effüzyonla karakterize noneroziv artrit
6) Serozit	Plörit;plöritik ağrı, fizik muayenede rub duyulması ve /veya plevral effüzyon bulguları Perikardit; EKO ile dökümate görülmesi, rub duyulması veya perikard effüzyon bulgularının elde edilmesi
7)Böbrek tutulumu	Günde 0, 5 gr/dl'nin üzerinde veya 3+ ve üzerinde proteinuri veya selüler silendirler (eritrosit, granüler, tübüler veya karışık)
8)Nörolojik tutulum	Konvülziyonlar (metabolik bozukluğa veya ilaca bağlı olmamalı) veya Psikoz (metabolik bozukluğa veya ilaca bağlı olmamalı)
9)Hematolojik bozukluk	a)Hemolitik anemi (retikülositozla birlikte olan) veya b)Lökopeni (En az 2 kez < 4000/mm <sup>3</sup> ) veya c)Lenfopeni (En az 2 kez <1500/mm <sup>3</sup> ) veya d)Trombositopeni (En az 2 kez <100.000/mm <sup>3</sup> )  (bunlara neden olacak ilaç kullanımı veya hastalık olmaması)
10)İmmunolojik bozukluk	a)AntidsDNA(+) veya b)AntiSm(+) VEYA c)Antifosfolipid antikorları(+)'ligi
11)ANA pozitifliği	İlaca bağlı olmayan immunofloresan yöntemi veya eşdeğeri ile saptanmış anormal titrede ANA(+)'liği

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda, Mayıs 2011–Eylül 2011 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma GÜTF Romatoloji bölümünde takip edilen hastaların klinikopatolojik özelliklerini belirlemek ve bu verilerin literatür verileri ile karşılaştırılmasını sağlama amacıyla yapılmıştır.

Çalışma protokolünün amacı, gereç ve yöntemleri, gönüllü bilgilendirme metninin gözden geçirilmesi sonucunda, Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallarına uygun olarak tasarlandığına ilişkin Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 11.5.2011 tarihli ve155 sayılı etik kurul onay belgesi alınmıştır .

Çalışma verileri retrospektif olarak değerlendirildiği için herhangi bir mali destek alınmamıştır.

#### **3.1. Hastalar**

Çalışmaya Mayıs 2011-Eylül 2011 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde SLE tanısı ile takip edilen ,18 yaş ve üzerinde olan ve 1997 düzeltilmiş ACR Sistemik Lupus Eritematozus sınıflaması kriterlerinden en az dördünü karşılayan 127 SLE'li hasta dahil edildi. 1997 ACR kriterlerine göre en az 4 kriteri karşılamayan hastalar ile çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışmaya

alınmadı. Çalışmaya alınan SLE'li hastalardan çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair yazılı onam alındı.

***Dahil edilme kriterleri;***

- 1) Hastanın 18 yaş ve üzerinde olması
- 2) Hastanın 1997 ACR SLE kriterlerinin en az 4'ünü karşılayan kriterlere sahip olması
- 3) Hastanın çalışmaya katılmayı gönül rızası ile kabul etmesi

***Dışlama Kriterleri;***

- 1) 18 yaşından küçük hastalar
- 2) Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
- 3) Çalışma devam ederken çalışmadan çıkmak isteyen hastalar

Hastaların, SLE tanısı aldığı dönemde ve takiplerde gelişen semptomları, laboratuvar bulguları, immunolojik ve görüntüleme sonuçları, fiziksel bulguları ile aldığı tedaviler, hasta dosyalarından, bilgisayar sistemine kayıtlı poliklinik anamnezlerinden, kayıtlı laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarından elde edildi. Ayrıca hastalarla bire bir yüzyüze görüşmeler yapılarak demografik bilgileri (cinsiyet, semptomların başlama yaşı, tanı yaşı, medeni durum, meslekleri ve sosyoekonomik durumları, ek hastaıkları olup olmadığı, ailede lupus hastalığı olup olmadığı, ailede ek başka romatizmal olup olmadığı) kaydedildi.

### 3.2 Laboratuvar Özellikleri

Laboratuvar incelemesinde hastaların ilk tanı anındaki yapılan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) düzeyi, romatoid faktör (RF), serum kreatini, tam idrar incelemesi, 24 saatlik idrar incelemeleri gibi rutin laboratuvar tetkikleri, immunolojik laboratuvar parametreleri, biyopsi patoloji sonuçları ve görüntüleme sonuçları hastaların dosyasından ve/veya bilgisayar kayıt sisteminden elde edildi.

Tam kan sayımında anemi için hb düzeyi <12 gr/dl olarak, lökopeni için <4000/ $\mu$ L, lenfopeni için <1000 / $\mu$ L, trombositopeni için ise <100.000/ $\mu$ L sınır olarak kabul edildi.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) turbimetric yöntemle çalışıldı. ESH değeri için 50 mm / h düzeyinin üstü, CRP için ise 6 mg/L değerinin üstü yüksek olarak değerlendirildi. RF için 20 IU/m L değerinin üzeri pozitif kabul edildi. Anti nükleer antikor (ANA) immunfloresan assay tekniği sonuçları çalışmaya alındı. ANA düzeyi şüpheli, 1 pozitif, 2 pozitif, 3 pozitif,4 pozitif olarak kaydedildi. Serum compleman düzeylerinden compleman 3 (C3) düzeyi için alt sınır 79 mg/dl, compleman 4 (C4) için ise 16mgr/dl kabul edildi.

Hastaların organ tutulumları fizik muayneleri, görüntüleme yöntemleri, laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilip mevcut biyopsiler kaydedildi. Renal tutulum için tam kan sayımı, serum kreatini, kreatin klirensi, tam idrar tetkiki

(TİT), 24 saatlik idrarda protein düzeyi dikkate alındı. TİT’de 3(+) proteinüri olması ve /veya 24 saatlik idrarda >500 mgr/gün proteinüri olması renal tutulum olarak yorumlandı. Renal biyopsi yapılmış olgularda renal tutulum tipi kaydedildi. Renal biyopsi örnekleri ışık mikroskobu, immunfloresan mikroskop ve elektron mikroskobu ile değerlendirildi. Lupus nefriti 1982 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflama kriterlerine göre sınıflandırıldı. Tedaviler antimalaryal tedavi, steroid tedavisi ve immunsupresif tedaviler olarak gruplandırıldı. Steroid tedavisi kendi içinde düşük doz (<20 mgr/gün metilprednizolon), orta ve yüksek doz (0,5-1 mgr/kg/gün metilprednizolon) olarak sınıflandırıldı. Azatiopürin, pulse ve oral endoksan, siklosporin, intravenöz immunglobulin, sandimum, metotreksat, mikofenolat mafetil (MMF) immunsupresif tedavi grubu içinde değerlendirildi.

### **3.3. İstatiksel analiz**

Verilerin analizi SPSS 15.0 for Windows paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak ifade edildi.

## **4.BULGULAR**

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde SLE tanısı ile takip edilen hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenlerle Mayıs 2011- Eylül 2011 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya 1997ACR SLE kriterlerinden en az 4 kriteri karşılayan, 18yaş

ve üzerinde olan 130 hasta alındı ve çalışma süresince 2 hasta bire bir görüşmelerde çalışmadan çıkmak istediğini bildirdi, 1 hasta tekrar değerlendirildiğinde ACR kriterlerinden 3 tanesini karşıladığı görüldü. Sonuç olarak bu 127 hastaya ait veriler analiz edildi.

#### 4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan hastaların 115'i (%90,6) kadın 12'si (%9,4) erkek hastaydı. Kadın erkek oranı 10,5/1 ve hastaların yaş ortalaması 37,8 idi. Hastalarda ortalama semptom başlangıç yaşı 34, ortalama tanı yaşı 37,4 ortalama semptom ile tanı arası dönem ise 11,6 aydı. Geç başlangıçlı (>50 yaş) SLE hasta sayısı 22 (%17,3) idi. 94 (% 74) hasta Ankara'da, 34 (%26) hasta diğer şehirlerde ikamet etmekteydi. 67 (% 52,8) hastada lupus ve romatizmal hastalıklar dışında ek hastalık vardı. (**Tablo 4**)

**Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri**

Çalışmaya alınan toplam hasta sayısı	127hasta
Çalışmadaki kadın/erkek oranı	10,5/1
Ortalama semptom başlangıç yaşı	34 yaş
Ortalama tanı yaşı	37,4
Ortalama semptom ile tanı arası süre	11,6 ay
İleri yaş başlangıçlı SLE	22 hasta (%17,3)
Ailesel SLE öyküsü	8 hasta (%6,3)

Hastalardaki ek romatizmal hastalık durumuna bakıldığında 17 (% 13,4) hastada ek romatizmal hastalıkların olduğu, bu hastalardan 8 (% 6,4) hastada sjögren hastalığı, 3 (% 2,4) hastada romatoid artrit, 2 (%1,6) hastada sistemik skleroz, 1 (%0,8) hastada sjögren ve sistemik skleroz, 1(%0,8) hastada akut romatizmal ateş (ARA), 1 (%0,8) hastada polimiyozit, 1 (% 0,8) hastada psöriazis hastalığı gözlemlendi. Antifosfolipid sendromu (AFS) 9 (%7,1) hastada gözlemlendi.(**Tablo 5**)

**Tablo 5: Hastalarımızdaki ek romatizmal hastalıklar**

<i>Ek romatizmal hastalık</i>	<i>Yüzde oranları</i>
Sekonder Antifosfolipid sendrom	%7,1
Sekonder sjögren sendromu	%6,4
Romatoid artrit	%2,4
Sistemik skleroz	%1,6
Akut Romatizmal ateş	%0,8
Psöriazis	%0,8
Polimiyozit	%0,8

Hastaların ailelerinde romatizmal hastalık durumu incelendiğinde 19 hastanın ailesinde romatizmal hastalık öyküsü olduğu izlenildi. Hastaların aile öyküsünde 1 (% 0,8) behçet hastalığı, 1 (% 0,8) ailevi Akdeniz ateşi (FMF), 6 (% 4,7) romatoid artrit, 2 (% 1,6) sjögren hastalığı, 8 (% 6,3) SLE ve 1 (% 0,8) takayasu arteriti olduğu gözlemlendi.

## 4.2.Klinik Özellikler

Hastalarda konstutisyonel semptomlara bakıldığında; halsizlik ve yorgunluk 101 (%79,5) hastada, ağız kuruluğu 56 (%44,1) hastada, göz kuruluğu 45 (%35,4) hastada kilo kaybı 31 (%24,4) hastada, ateş 31 (%24,4), saç dökülmesi 25(%19,7) hastada, lenfadenopati ise 12 (%9,4) hastada gözlendi.

Hastaladaki mukokukatanöz tutulum değerlendirildiğinde; fotosensitivite 90 (%70,9) hastada, malar raş 63 (%49,6) hastada, diskoid raş 10 (%7,9) hastada, oral ülserler 57 (%44,5) hastada gözlendi.

Kas-iskelet tutulumu hastalarda %78 oranında izlendi. Semptomlara bakıldığında; artrit olmaksızın artralji 54 (%42,5) hastada, artrit ve artralji 54 (%42,5) hastada, sabah tutukluğu 87 (%66,9) hastada gözlenirken, ürtiker benzeri lezyonlar, myozit, eroziv artropati izlenilmedi. Raynaud fenomeni 33 (%26) hastada gözlenirken, livedo retikularis izlenmedi. Öyküde gebelik kayıpları 12 (%9,5) hastada izlenildi.

Renal tutulum 31 (%24,4) hastada izlenildi, bu hastalardan 24 (%18,9) hastada tanı anında renal tutulum olduğu gözlenirken, 7 hastada (%5,5) takiplerde renal tutulum geliştiği gözlendi. Takipte renal tutulum gelişen hastalarda tanı ile renal yuyulum arası süre ortalama 2,6 yıl olarak gözlenildi. Renal biyopsi 18 hastaya yapılmıştı ve biyopsi sonuçlarında; diffüz proliferatif lupus nefriti 9 (%50), membranöz glomerülonefrit 5 (%27,8), mezengioproliferatif lupus nefriti 2 (%11,1) ve fokal proliferatif lupus nefriti 2 (%11,1) hastada olduğu gözlenildi.

Nöropsikiyatrik tutulumu değerlendirilmesinde; konvülsiyon 6 (%4,7), SSS vaskülit 5 (%4,0), periferik nöropati 5 (%4,0), reaktif depresyon 4 (%3,1), kognitif disfonksiyon 3 (% 2,4), iskemik serebrovasküler olay (SVO) 2 (% 1,6), serebellar tutulum 2 (%1,6) hastada gözlemlendi.

Kardiyak tutulum değerlendirmesinde; perikardit 1 (%0,8), perikardiyal effüzyon 3 (% 2,4), kalp kapak tutulumu 2 (%1,6) hastada gözlemlendi. Akciğer ve plevra tutulumu açısından bakıldığında; plörezi 7 (%4,5), plörit 1 (%0,8), pulmoner hipertansiyon 1 (%0,8) hastada izlendi. Pulmoner tromboemboli 5 (% 3,9), derin ven trombozu (DVT) ise 6 (%4,7) hastada gözlemlendi. Otoimmün hepatit 3 (%2,4) hastada izlendi.

**Tablo 6: Çalışmamızdaki hastaların klinik özellikleri**

<i>Klinik Özellikleri</i>	<i>hasta sayısı</i>	<i>yüzde oranı</i>
<b>Konstitusyonel semptomlar</b>		
Ateş	31	% 22,4
Halsizlik ve yorgunluk	101	% 79,5
Kilo kaybı	31	%24,4
Kuru göz	45	%35,4
Kuru ağız	56	%44,1
Saç dökülmesi	25	% 19,7
Lenfadenopati	12	%9,4
<b>Mukokutanöz tutulum</b>		
Fotosensitivite	90	%70,9
Malar rash	63	%49,6
Diskoid rash	10	%7,9
Oral ülserler	57	%44,5
Artralji	54	%42,5
Artrit	54	%42,5
Sabah tutukluğu	87	%66,9
Renal tutulum	31	%24,4
<b>Nöropsikiyatrik tutulum</b>		
Kognitif disfonksiyon	3	%2,4
Reaktif despreyon	4	%3,1
Konvülziyon	6	%4,7
İskemik svo	2	% 1,6
Periferik nöropati	5	%4,0
SSS vaskülit	5	%3,9
<b>Kardiyovasküler sistem</b>		
Pericardit/perikardiyal eff	4	%3,2
Valvulopati	2	%1,6
Raynoud fenomeneni	33	%26
DVT	6	%4,6
<b>Solunum sistemi tutulumu</b>		
Plörit/plörezi	8	%6,4
Pulmoner HT	1	%0,8
Pulmoner tromboemboli	5	%3,9
Otoimmün hepatit	3	%2,4

/

### 4.3.Laboratuvar Özellikleri

Hastaların laboratuvar özelliklerine bakıldığında tanı anında yüksek ESH (>50 mm/h) 63 (% 49,6) hastada, RF pozitifliği 40 (% 31,5) hastada izlendi. Hastaların takibinde anemi 62 (% 48,8), lökopeni 34 (% 26,8), lenfopeni 32 (%25,2) hastada ve trombositopeni de 13 (%10,3) hastada izlenildi. Anemi izlenen hastalarda; demir eksikliği anemisi 48 (% 37,4), kronik hastalık anemisi 7 (%5,5), hemolitik anemi 6 (%4,7), vitamin b12 eksikliği 1 (%0,8) hastada olduğu gözlemlendi. Trombositopeni izlenen hastalardan 4 (%3,2) hastada neden immün trombositopeniydi.

İmmunolojik tetkiklerden ANA pozitifliği 127 hastanın tamamında (%100), anti-dsDNA pozitifliği ise 89 (%70,1) hastada gözlemlendi. ANA pozitiflik düzeyleri değerlendirildiğinde; 41 (% 32,3) hastada 1(+) , 34 (%26,8) hastada 2 (+), 39 (%30,7) hasta 3 (+), 13 (%10,2) hastada 4 (+) düzeyi gözlemlendi. Anti -sm pozitifliği 27 (% 21,3), anti SSA/RO pozitifliği 42 (% 33,1), anti SSB/LA pozitifliği 19 (% 15,0) , anti Ro52 pozitifliği 29 (%22,8), anti sentromer pozitifliği 2 (%1,6), anti ribozomal antikor pozitifliği 3 (%2,4), anti nükleozom antikor pozitifliği ise 7 (%5,5) hastada izlenildi. Kompleman 3 (C3) düşüklüğü 58 (%45,7), kompleman 4 (C4) düşüklüğü ise 76 (% 59,8) hastada gözlemlendi. Çalışmamızda ki-kare analizlerinde anti-Ro pozitifliği ile malar raş arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi.(ki-kare p=0,038)

**Tablo 7: Çalışmamızdaki hastaların laboratuvar Sonuçları**

Tetkikler	Pozitif hasta sayısı	Pozitiflik yüzdesi
Sedim yüksekliği	63	%49,6
Hemolitik anemi	6	%4,7
Lökopeni	34	%26,8
Lenfopeni	32	%25,2
Trombositopeni	13	%10,3
ANA	127	100
Anti ds DNA	89	70,1
Anti sm	27	21,3
Anti SSA/RO	42	33,1
Anti SSB/LA	19	15
Anti RO 52	29	22,8
Anti sm /RNP	29	22,8
Anti ribozomal	3	2,4
Anti sentromer	2	1,6
Anti nükleozom	7	5,5
Antikardiolipin antikor	14	11
Lupus antikoagulanı	3	2,4
C3 düşüklüğü	58	45,7
C4 düşüklüğü	76	59,8

Hastaların tam idrar değerlendirmesinde; mikroskobik hematüri 18 (%14,2), aktif idrar sedimenti 7 (%5,5), 24 saatlik idrarda 500 mgr/gün 31 (%24,4) hastada izlenildi.

#### **4.4. Tedavi**

SLE Tedavisinde; steroid kullanılan hasta sayısı 113 (%81,1), hidroklorokin kullanılan hasta sayısı ise 117 (%92,1 ), immunsupresif tedavi kullanılan hasta sayısı ise 50 (%39,4) idi.

Hastalardan 24 (%18,9 ) hastaya pulse steroid ve 20 (%15,7) hastaya pulse endoksan tedavisi verilmişti. Pulse steroid 7 (%29,2) hastaya nörolupus nedeniyle, 17 (%80,2) hastaya da lupus nefriti nedeniyle, pulse endoksan ise 15 (%75) hastaya lupus nefriti nedeniyle 5 (%25) hastaya ise nörolupus nedeniyle uygulanmıştı.

### **5. TARTIŞMA**

Sistemik lupus hastalığı kronik, birçok klinik ve immunolojik özelliğe sahip otoimmün bir hastalıktır. Hastalık farklı coğrafik bölgelerde farklı sıklıklarda, farklı klinik ve laboratuvar özellikleri ile görülebilmektedir. Hastalık prevalansı ve insidansı, hastalığın hem hastalarca hem de doktorlarca bilinirliğinin artması, tanı kriterlerinin daha iyi yorumlanması ve gelişmiş tanı yöntemleri nedeniyle 1980'den sonra yapılan çalışmalarda daha doğru olarak bildirilmiştir. Değişik ülkelerden yapılan çok sayıda çalışma sonucunda hastalık prevalansı farklı ülkelerde farklı oranlarda bildirilmiştir. Ortalama SLE prevalansının Amerika'da 15-50/100.000 olduğu düşünülmektedir [8]. Ancak Uramato ve ark Rochester Minnesota'da yaptıkları çalışmada 130/100.000 gibi yüksek oranlar bildirmişlerdir [9]. Ortalama prevalans oranları Avrupa'dan yapılan çalışmalarda

%12-39/100.000 saptanmıştır, ancak Asya ülkelerinden yapılmış büyük çaplı prevalans çalışmaları olmaması nedeniyle Asya kıtasına genellenebilecek prevalans oranı bildirilmemiştir. Amerika, İngiltere ve Avustralya'dan yapılan çalışmalarda farklı etnik kökenlerde farklı prevalans oranlarının olduğu saptanmıştır. Birmingham çalışmasında SLE prevalansı beyaz hastalarda 20.7/100.000 olarak saptanırken, Afrika kökenli hastalarda 5 kat daha fazla (111.8/100.000) ve Asya kökenli hastalarda ise 2 kat daha fazla (46,7/100.000) olarak saptanmıştır [4]. SLE prevalansı Amerika'dan yapılan çalışmalarda Afrika kökenli Amerikalılar'da, özellikle Kuzey Amerika'da yaşayan yerli Amerikalılar'da, İspanyollar'da, Çinliler'de ve Asyalılar'da da yüksek olarak gözlenmiştir [181].

Lupus hastalığının semptomlarının başlangıç yaşı ya da tanı yaşı farklı etnik toplumlarda ve ülkelerde değişiklikler göstermektedir. Demografik çalışmalarda hastalığın kadınlarda en yoğun olarak 3. dekantta görüldüğü saptanmıştır. Ancak bu genellemenin Avrupa için tam olarak geçerli olmadığını gösteren çalışmalar vardır. İngiltere'de yapılan çalışmada pik yaş ortalaması 50-54 yaş [182], Kanada'da 45-64 yaş, Norveç [2] ve Yunanistan'da [183] ise 39 olarak saptanılmıştır. Asya kıtasından yapılan çalışmalarda ortalama tanı yaşı Malezya'da 24-26 [184] Filipinlerde 24 [12], Hindistanlılar'da 24-25 yaş [185] olarak gözlenmiştir. Bazı arap ülkelerinde de düşük tanı yaşı ,örneğin Umman'da [11] ve Suudi Arabistan'da [186] sırasıyla 20 ve 25 yaş, elde edilmekle birlikte Tunus'da 32.5 [18] olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar Avrupalı hastalarda tanı yaşının Asyalı, Afrikalı, Arap , orta ve güney Amerikalılar'a göre tanı yaşının daha ileri

olduğu göstermiştir [187]. Bizim yaptığımız çalışmada hastaların ortalama semptom başlangıç yaşı 34, ortalama tanı yaşı 37 ve ortalama semptom ile tanı arasındaki geçen süre 11,6 aydı. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının Avrupa kohort çalışması [188] ve LUMINA çalışmasındaki [181] hastaların yaş ortalaması ile benzer olduğu ancak diğer Asya ve Afrika ülkelerinden yapılan çalışmalar ile Cervera ve ark. Avrupalı hastalarla yaptığı çalışmaya göre (29 yaş) daha yüksek olduğu izlenildi [177].

Genel olarak bilindiği üzere SLE daha çok kadınlarda görülen otoimmün hastalıktır. Prevalans ve insidans oranları gibi farklı coğrafik bölgelerde farklı kadın/erkek oranları da izlenmektedir. Yaptığımız çalışmada kadın/erkek oranı 10,5/1 saptandı. Elde edilen oran literatür verileri ile karşılaştırıldığında; Avrupa (9,9/1) [190], Hindistan (11,1/1) [185], Tunus (11,5/1) [18], Suudi Arabistan'da (9,8/1) [186] yapılan çalışma verileri ile benzer, ancak Lübnan (6,4/1) [17], LUMINA çalışmasındaki Afrika kökenli Amerikalılar (8,1/1) ve beyaz hastalarda (4,6/1) [181], Pakistan (7,2/1) [191] ve İran'da (6,6/1) [13] yapılan çalışmalardaki oranlara göre daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi SLE etiyolojisinde de çok sayıda gen rol oynamaktadır. Alarcon–Segovia ve ark 2005 yılında yaptığı bir çalışmada, SLE'li hastaların birincil derece yakınlarında SLE görülme riskinin, ailesinde SLE öyküsü olmayan birine göre 5 ile 25 kat yüksek olduğunu, ve yine SLE'li hastanın birincil, ikincil veya üçüncül derece yakınlarında risk oranının yaklaşık olarak %10 olduğunu bildirmişlerdir [47]. Block SR ve ark. yaptıkları çalışmada

monozygotik ikizlerde eş zamanlı SLE görülme riskini %57 olarak en yüksek oranda bildirmişlerdir [194]. Bu konuda yapılmış çalışmalarda ikizlerden birinde SLE olması durumunda diğer ikizde SLE görülme riski araştırıldığında monozygotik ikizlerde hastalık oluşma riskinin dizigotik ikizlere göre yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu saptanmıştır [48,49,194]. Genel olarak ailesel SLE oranı %10 olarak kabul edilmektedir. Yaptığımız çalışmada ailesel SLE oranı %6,3 olarak saptandı. Ailesel SLE oranları İran'da % 6,8 [13], Tunus'da %8 [18], Suudi Arabistan'da %4,5 [186] olarak saptanırken, İsrail [10] ve Umman'da yapılan çalışmalarda [11] sırasıyla %24 ve %48 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir. Habib ve Saliba İsrail'deki arap popülasyonunda yaptıkları çalışmada %24 gibi yüksek oranda ailesel SLE vakası saptamalarının çalışmadaki hasta sayısının az olmasına (34 hasta) ve/veya çalışmaya katılan 4 hastanın da birbiri ile akraba olmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir [10].

Çalışmamızda diğer yapılan bir çok çalışmada gözleendiği gibi hastalarda en sık artiküler ve mukokutanöz tutulumların olduğu gözleildi. Avrupalı SLE hastalarında mukokutanöz tutulum, özellikle de fotosensitivite diğer bir çok etnik gruptaki hastalara göre daha fazla görülmektedir [195-197]. Buna karşın Afrika kökenli hastalarda Avrupalı hastalara diskoid raş daha sık, malar raş ve fotosensitivite daha az sıklıkla izlenmektedir [196,198]. Çalışmamızda fotosensitivite % 70,9 ve malar raş %49,6 olarak saptandı. Bu oranın LUMINA çalışmasında verilen fotosensitivite oranlarına (Afrika kökenli Amerikalılar'da % 92, İspanyollar'da %93 ve beyaz hastalarda %94) göre daha düşük olduğu gözlenirken [181], Avrupa'dan yapılan çalışmalarla [4, 177, 190] ve diğer Asya

ülkelerinden yapılan çalışmalara göre belirgin yüksek olduğu gözlenmiştir [13, 18]. Malar raş sıklığı %63 oranla İran [13], Tunus [18], Güney Afrika, Suudi Arabistan [186] , Lübnan [17], Irak [199] ve Asya'dan (Vietnam, Çin ve Japon ) [27, 200, 201] yapılan çalışmalardaki oranlarla benzerken, Avrupa [4], Hindistan [185], Pakistan [191] ve Senegal'den [202] yapılan çalışmalardaki oranlara göre belirgin yüksek olarak gözlenildi. Hem fotosensitivite hem de malar raş sıklığının fazla olması Avrupalı hastalara göre Türk hastaların daha fazla güneşe maruz kalmasına ve/veya Hindistan, Pakistan ve Senegal'li hastalar göre daha açık cilt rengine sahip olmaları sonucunda oluşmuş olabileceği şeklinde yorumlanabileceği düşünüldü. LUMINA çalışması Afrika kökenli Amerikalılar'da, İspanyollar'da ve beyaz hastalarda en yüksek fotosensitivite oranını bildirirken [181], Rabbani ve ark. Pakistanda yaptıkları çalışma ile en düşük malar raş (%29 ) ve fotosensitivite (%6) oranlarını bildirmişlerdir [191].

Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda mukoz membranların tutulumu %25 ile %45 arasındadır [203]. En sık tutulum şekli bukkal mukazoda ve /veya damakta görülen ağrısız mukozal ülserlerdir. Oral ülserler %57 oranıyla hastalarımızda belirgin olarak yüksek saptanırken, diğer ülkelerden yapılan çalışmalarda, Tunus ve Avrupa'dan yapılan çalışmalar dışında, bu oran %16-40 oranında bildirilmiştir [4, 13, 191, 200, 204]. Oysa M.H.Houman ve ark. Tunus'lu hastalarda yaptığı çalışmada oral ülser oranı % 4 olarak [18], Cervera ve ark. Avrupa'da yaptığı 1000 hastalık kohort çalışmasında % 8,2 olarak belirgin düşük saptanmıştır [190].

SLE'li hastalarda kas iskelet tutulumu hastanın tıbbi merkeze başvurarak tanı almasını sağlayan temel tutulumlardandır. Artrit ve artralji hastaların yaklaşık %95'den fazlasında izlenmektedir ve hastaların % 50'sinde başlangıç semptomları arasında yer almaktadır [63, 64]. Yaptığımız çalışmada hastalarda kas iskelet sistemi tutulumu %78 saptandı. Semptomlara ayrı ayrı bakıldığında; sabah tutukluğunun %87, artraljinin %42,5 ve artritinin % 42,5 bulunduğu tespit edildi. Kas iskelet sistemi semptomlarının diğer diğer ülkelerden yapılan çalışmalardaki oranlarla benzer oranda olduğu görüldü. Rabbani ve ark. Pakistan'da yaptıkları çalışmada bu oranı %38 [191], Cervera ve ark. yaptıkları Avrupa çalışmasında ise %41 olarak saptamıştır [177]. Bu oranlar dünyadan bildirilen diğer çalışmalardaki oranlara (%70-94 ) göre belirgin düşüktür.

Anemi, lökopeni veya lenfopeni ve trombositopeniyi içeren sitopeniler SLE'li hastalarda sıklıkla izlenir ve hastalığın tanı kriterleri içerisinde yer alırlar. Hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçlara bağlı olabilir [32]. SLE'li hastaların yaklaşık %10'unda hemolitik anemi görülmektedir ve sıklıkla direkt coombs testi pozitifdir [153]. Lökopeni hastalarda siktir, genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. SLE'de trombositopeniye sebep olabilecek birçok neden mevcuttur. En önemli neden, immün aracılı trombosit yıkılımıdır. Trombositlere bağlanan immunglobulinler nedeniyle trombositlerin dalakda yıkılması ile sonuçlanan idiopatik trombositopenik purpura SLE'li hastalarda hastalığın ilk bulgusu olabileceği gibi hastalık takibinde de gelişebilmektedir [32, 157]. Yaptığımız

çalışmada hematolojik tutulum % 35,7 oranında gözlenildi. Hemolitik anemi %7, lökopeni %34, lenfopeni %32 oranında ve trombositopeni %13 olarak saptandı. Lökopeni oranı, AS Al Arfaj ve ark. yaptıkları Suudi Arabistan çalışması ile benzerken [186], İsrail [10], İran [13], Bileşik Arap Emirlikleri'nde [205] yapılan çalışmalarda elde edilen oranlara göre düşük, Umman [11], Pakistan [191] ve Hindistan'dan [185] yapılan çalışmalara göre yüksek olduğu gözlenildi. M.A.Nazarini ve arkadaşlarının İran'da yaptıkları çalışmada trombositopeni oranı % 44,6 olup dünya çapındaki bir çok çalışmaya göre belirgin yüksektir [13]. Alballa ve ark. ise Suudi Arabistan'da yaptıkları çalışmada lenfopeni %70 olarak bildirmişlerdir ve bu oran Arap dünyasından bildirilen en yüksek lenfopeni oranıdır [26]. Lökopeni oranlarına bakıldığında özellikle arap dünyasında yapılan iki çalışmada yüksek oranlar olduğu görülmüştür. Alballa ve ark. Suudi hastalarda bu oranı %83 olduğunu, M.A. Nazarini ve ark. ise İran'lı hastalarda %64,4 olduğunu belirtmişlerdir [13, 26]. Malaviya ve ark. yaptıkları Hindistan çalışmasında en düşük hematolojik tutulum oranları ile lökopeni, lenfopeni, trombositopeni oranlarının kendilerinde olduğunu bildirmişlerdir [185].

Böbrek tutulumu SLE'de en önemli organ tutulumlarından biridir. SLE'li hastalarının büyük çoğunluğunda tanı anında böbrek tutulumu görülmemektedir. Sadece % 25 hastada tanı anında böbrek tutulumu saptanırken, özellikle 40 yaşından büyük erkek hastalarda böbrek tutulumu SLE tanısından yıllarca önce görülebilmektedir [206]. Birçok hastada renal tutulum hastanın SLE tanısı almasından sonraki 3 yıl içinde gözlenmektedir [89]. Yapılan çok değişkenli analizlerde erkek cinsiyet, Afrika , İspanyol ve Asya kökenli Amerikalı olmak,

33 yaşından önce SLE tanısı almak böbrek tutulumu gelişiminde anlamlı olarak saptanmıştır [82]. Benzer bulgular Fransa ve İngiltere’de göçmen hastalarla yerel hastalar arasında yapılan karşılaştırma çalışmalarında da elde edilmiştir [207, 208]. Dünya sağlık örgütü (WHO) lupusun böbrek tutulumunu histopatolojilerine göre 6 sınıfta değerlendirmektedir. Sınıf I ve sınıf II lupus nefritlerinde prognoz daha iyidir [88]. Sınıf IV lupus nefriti, yaklaşık %40 oranla en sık görülen glomerulonefrit olup prognozu da en kötü olan nefrit tipidir. Bunu hastalarda %25 oranla sınıf III lupus nefriti ve %15 oranla da sınıf V lupus nefriti izlemektedir [32]. Lupusun membranöz glomerulonefriti (GN) diğer membranöz nefritlere göre tedaviye daha dirençlidir ve tedavi yanıtları orta derecededir [88]. Sınıf V glomerulonefriti %10-20 gibi sıklıkla görülebilmektedir ve prognoz proteinüri düzeyine bağlıdır. Tedavide modalitelerinde ilerlemelere rağmen lupus nefriti özellikle İspanyolar’da (42,43) ve Afrikan Amerikalı (44-46) hastalar başta olmak üzere tüm dünyada SLE’li hastalarda en önemli mortalite ve morbitide sebebidir (39-41). Yapılan çalışmalarda renal tutulumun Afrika kökenli hastalarda [209], Çinliler’de [210], Hindistanlılar’da [185], Afrika kökenli Amerikalılar’da ve İspanyolar’da daha sık izlendiği [181], Pakistanlılar’da [191], Avrupalılar’da [190] daha düşük oranlarda gözlemlendiği saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada renal tutulum oranı %24,4 olarak saptandı. Çalışmamızdaki nefrolojik tutulum oranı Hopkins Lupus Kohort [4], Avrupa [190], Pakistan [191] ve Kuveyt [204] çalışmalarındaki oranlarla benzerken, İran [13], Tunus [18], Suudi Arabistan [186], Hindistan , çin ve LUMINA çalışmasına göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Nefrolojik tutulum en yüksek olarak Alballa

ve ark yaptıkları Suudi Arabistan çalışmasında (%63) ve LUMINA çalışmasındaki İspanyol hastalar (%62) ile Afrika kökenli Amerikalı hastalarda (%59) gözlenmiştir [26, 181]. Hastalarımızdan 24 hastada tanı anında renal tutulum olduğu gözlenildi, 7 hastada ise takiplerde renal tutulum gelişmişti. Takiplerde renal tutulum gelişen hastalarda tanı ile nefrit gelişimi arasındaki süre ortalama 2,6 yıl olduğunu izlenildi. 18 hastaya renal biopsi yapılmıştı ve biyopsilerin %50'sinde sınıf IV ve %27,8'inde ise sınıf V lupus nefriti olduğu gözlenildi. Bu biyopsi sonuçları çalışmamızdaki SLE lupus nefritli hastalarda böbrek tutulumunun ağır olduğunu göstermektedir. M.H. Houman ve ark Tunus'da yaptıkları çalışmada lupus hastalarında nefrit ile perikardit, arteriyal hipertansiyon, kriyoglobulinemi ve antifosfolipid antikor sendromu arasında anlamlı ilişki saptadıklarını, ancak herhangi bir antikorla özellikle de anti-dsDNA ile böbrek tutulumu arasında anlamlı ilişki görmediklerini belirtmişlerdir. Avrupada yapılan SLE böbrek tutulumu olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı çalışmada böbrek tutulumu olan hastalarda malar raş, psikoz, lenfadenopati, myokardit, perikardit, hipertansiyon klinik bulguları ile anemi, düşük kompleman seviyeleri ve yüksek titrede dsDNA pozitifliğinin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir [208].

Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerden biri de nöropsikiatrik tutulumdur. SLE'de Nöropsikiatrik lupus (NPSLE) sıklığı farklı çalışmalarda değişik oranlarda verilmekle birlikte, %10 ile %80 arası oranlar bildirilmiştir. Çalışmalarda farklı oranların bildirilmesinin nedeni; 1999 yılına kadar SLE'ye bağlı nöropsikiatrik

tutulmaların belirlenmesinde ACR tarafından belirlenmiş bir nöropsikiyatrik tutulum sınıflamasının ve vaka bildirimlerinin olmamasıydı. Son zamanlarda NPSLE tutulum oranlarını araştırmaya yönelik yapılan daha spesifik çalışmalarda daha doğru sonuçlar alındığı düşünülmektedir. Mok CC ve ark. Çin’de yaptıkları kohort çalışmasında, NPSLE oranını %28 olarak bildirirken, bu oran Kanada’da yapılan kohort çalışmasında %2,9 olarak ve SLICC kohort çalışmasında ise %7,5 olarak farklı oranlarda bildirilmiştir [19, 211, 212]. LUMINA çalışmasında nörolojik tutulum SLE hastalık başlangıç döneminde diğer etnik gruplara oranla beyaz hastalarda daha az izlenmiş, ayrıca bu çalışmada Afrika kökenli Amerikalı olmanın SLE hastalığının erken dönemlerinde nörolojik tutulumun olmasında bağımsız bir risk faktörü olarak saptandığı da belirtilmiştir [3]. Yine bu çalışmada Afrika kökenli Amerikalılarda santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun Çinli Kanadalılar’a göre belirgin yüksek olduğu ancak Avrupalı Kanadalılar’la karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmediği belirtilmiştir [3]. Bir diğer LUMINA kohort çalışmasında NPSLE tutulumuna bağlı hasar oranlarının Teksaslı İspanyollarda, Afrika kökenli Amerikalı’larda ve beyaz Amerikalı’larda benzer olduğu ancak Porto Rico’lu İspanyollarda daha düşük izlendiği bildirilmiştir [213]. Yine bu çalışmada çok değişkenli analizlerde nöropsikiyatrik tutulum ortaya çıkmasına kadar geçen sürenin belirlenmesinde tek bağımsız risk faktörünün beyaz ırktan olma olduğu bildirilmiştir. Bu süreyi etkileyen diğer değişkenler olarak da ileri yaş, hastalık süresince hastalığın aktivitesi, ek olarak diyabet hastalığının olması ve SLE tedavisinin yetersiz yapılmasının olduğunu söylemişlerdir. Maryland lupus kohort çalışmasında da nöropsikiyatrik tutulumla

bağlı hasar ortaya çıkmasında beyaz ırktan olma bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmışsa da, en önemli risk faktörünün NPSLE tutulum meydana geldiği dönemdeki hastalık aktivitesi olduğu belirtilmiştir. Antifosfolipid antikorlarının varlığının NPSLE ortaya çıkmasında ek bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir [214]. Maryland çalışmasında ve LUMINA çok değişkenli analizlerinde sosyoekonomik durum ile anlamlı ilişki saptanmamıştır [214]. Tunus ve Çin'den yapılan çalışmalarda araştırmacılar siklofosfamid tedavi öyküsü ile NPSLE tutulumu arasında anlamlı ilişki saptadıklarını belirtmişlerdir [18, 19]. Çalışmamızda NPSLE tutulumu %10,6 olarak saptadık. En sık görülen form %4,7 oranıyla konvülsiyonlardı. Diğer çalışmalara bakıldığında NPSLE oranımızın Avrupa, Çin, Hopkins lupus kohort, Danimarka çalışmalarında elde edilen oranlarla benzer ve diğer bir çok ülkeden bildirilen çalışmalardaki oranlara göre ise belirgin düşük olduğu izlenmiştir [1, 4, 215, 216].

Yaptığımız çalışmada seyrek olarak tespit ettiğimiz tutulumlar; %8,7 oranla serozit, %7,3 oranla diskoid lupus ve %10,6 oranıyla da nöropsikiatrik tutulumdu.

Anti nükleer antikor pozitifliği SLE tanı kriterlerinden biridir. Yaptığımız çalışmada ANA pozitifliği %100 olarak izlenildi. Farklı ülkelere yapılan çoğu çalışmada ANA pozitifliği %100'e yakın oranlarda bildirilmektedir. En düşük ANA pozitifliği bildiren çalışmalar; Rabbani ve ark. Pakistan'da yaptığı çalışma (%86) ile Uthman ve ark. Lübnan'da (%87) yaptığı çalışmadır [17, 191]. Çalışmamızda anti-dsDNA pozitifliği %70,1 idi. Diğer çalışmalara bakıldığında anti-dsDNA pozitiflik oranımızın Pakistan [191] ve Avrupadan yapılan

çalışmalarla benzer [190], Suudi Arabistan [186], İran [13], Birleşik Arap Emirlikleri [205], Umman [11] ve İsrail'den [10] bildirilen oranlara göre düşük ve LUMINA [181], Tunus [18] ve Hindistan'dan [185] verilen oranlara göre ise yüksek olduğu gözlemlendi. En düşük dsDNA antikor pozitifliği LUMINA çalışmasında, özellikle beyaz hastalarda %21 olarak bildirilmiştir [181]. Anti-Sm antikor pozitifliği yaptığımız çalışmada % 21,3 idi. Anti-Sm antikorunu Tunus, Güney Afrika, Suudi Arabistan, Viyetnam'da yapılan çalışmalarda yüksek oranlarda bildirilmiştir. M.H.Houman ve ark. Tunus'da yaptıkları çalışmada anti-Sm antikor pozitifliği ile perikardit ve anti-RNP pozitifliği arasında ciddi ilişki saptadıklarını [18], Tikly ve ark. ise Güney Afrika'da yaptıkları çalışmada ise psikoz ile anti-sm arasında anlamlı ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir [25]. Anti-Ro antikor pozitifliği yaptığımız çalışmada %33,1 idi. Anti-Ro pozitiflik oranımızın, Avrupa ve Amerika'dan yapılan çalışmalarla benzer ancak Umman, Dubai, Suudi Arabistan, Tunus'dan bildirilen oranlara göre düşük olduğu gözlemlendi. Umman, Tunus ve Dubai çalışmalarında anti-Ro antikor pozitifliği ile malar rash arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir [11, 186, 205, 217]. AS Al Arfaj ve ark. Suudi Arabistan'da yaptıkları çalışmada, anti-Ro antikor pozitifliğini yüksek oranda (%53,1) gözlediklerini ancak anti-Ro pozitifliği ile malar rash sıklığı arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır [186]. Sanchez Guerro ve ark. yaptıkları çalışmada çalışmada anti-Ro antikorlarının özellikle ANA pozitif ve anti dsDNA negatif hastalarda SLE tanısının konulmasında belirgin yararlı bulduklarını belirtmişlerdir [218]. Çalışmamızda ki-kare analizlerinde anti-Ro pozitifliği ile malar rash arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi.(ki-kare p=0,038)

Düşük kompleman SLE tanısında ve takibinde önemlidir. Düşük kompleman seviyelerinin varlığı anti-dsDNA pozitifliğine eşlik ettiğinde SLE tanısındaki spesifitesi belirgin olarak artmaktadır. Antifosfolipid antikorları ACR'nin SLE tanı kriterleri içerisinde yer almaktadır ve SLE'li hastalarda görülme sıklığı %48 oranındadır. Yaptığımız çalışmada antikardiolipin antikor (aCL) pozitifliği %11 oranında bulunuldu. Hastalarımızın %7,1'sinde aCL IgM ve %8,4 ACL IgG pozitif, lupus antikoagulan (LAG) pozitiflik oranı ise % 2,4 idi. Antikardiolipin antikor pozitiflik oranımız LUMINA çalışmasında elde edilen oranlarla benzer olduğu, ancak diğer birçok ülkeden verilen oranlara göre belirgin düşük olduğu gözlemlendi [10, 13, 18, 181, 191, 215]. En yüksek aCL antikor pozitifliği %66 oranla M.H.Houman ve ark tarafından Tunus çalışmasında verilmiştir [18]. Hastalarımızın ancak yarısında (%51.9) bu antikorların bakılmış olması nedeniyle çalışmamızda bulduğumuz antikardiolipin antikor oranının yanıltıcı olabileceği kanaatindeyiz.

Hastalarda SLE'nin ACR tanı kriterleri içerisinde yer almayan ancak hastalığın seyrinde ve tedavi yönetiminde önemli olan bir çok değişik klinik tutulumlar görülebilmektedir. SLE'li hastalarda artralji, alopesi, Raynaud fenomeni, kronik hastalık anemisi en sık izlenen ACR kriterleri dışındaki klinik tutulumlardır. Bizim yaptığımız çalışmada artralji %42,5 olarak, raynaud fenomeni %26, kronik hastalık anemisi %5,5 oranındaydı. Çalışmamızda SLE'ye bağlı lenfadenopati sıklığı %9,4 ve ateş sıklığı %24,4 olarak diğer ülkelerden yapılan çalışmalara göre belirgin düşük tespit edildi [11, 13, 190, 204, 205]. Hastalarımızın %26'sında izlenen Raynaud fenomeni İran, Tunus, Kuveyt

çalışmalarındaki oranlarla benzer (%19-28), Cervera ve ark. yaptığı Avrupa çalışmasında ve Hopkins lupus kohort çalışmasında elde edilen oranlara göre ise daha düşüktü (sırasıyla %34 ve %65) [4, 13, 18, 190].

Geleneksel olarak SLE genç yaş bayan hastalığı olarak bilinmektedir ve ileri yaş başlangıçlı SLE'nin (>50 yaş) nadir olduğu düşünülmektedir. Bu konuda yapılmış çalışmalar ileri yaş başlangıçlı SLE'nin tüm lupuslu hastalardaki oranının % 6-18 olduğunu ve kadın/erkek oranlarının genç yaş başlangıçlı SLE hastalarına göre daha düşük olduğunu göstermiştir [219, 220]. Yaptığımız çalışmada ileri yaş başlangıçlı SLE oranı % 17,3 olarak ve bu hasta grubunda kadın/erkek oranı 7,3/1 olarak gözlemlendi. Yapılan çalışmalara bakıldığında ileri yaş başlangıçlı SLE oranı ve bu hasta grubunda K/Eoranları; Tunus çalışmasında %19 ve K/Eoranı 4/1 olarak, Çin'de %7,3 ve K/E oranı 5/1, Suudi Arabistan çalışmasında %2,9 ve K/E oranı 6,4/1 ve Avrupa lupus kohort çalışmasında ise %9 ve K/E oranı 5/1 olarak bildirilmiştir [18, 215, 216]. Tunus çalışmasında, ileri yaş SLE'li hastalarda en sık görülen tutulumların serozit ve hematolojik tutulum olduğu (anemi ve lenfopeni) bildirilmiştir [18]. Lalani ve ark., Kanadalı 1000 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ileri yaş başlangıçlı ve genç yaş başlangıçlı SLE hastaları karşılaştırmışlar ve ileri yaş başlangıçlı SLE hastalarında anti-Sm, ribonukleoprotein, hipokomplementemi, böbrek tutulumu, sitopeni, raş daha düşük olduğu ancak hastalık aktivitesi ve hasar oranını ise daha fazla saptadıklarını bildirmişlerdir [221]. Cervera ve ark. yaptığı Avrupa lupus kohort çalışmasında ise ileri yaş başlangıçlı SLE'li hastalarda sicca sendromunun daha fazla izlendiklerini, ancak genç yaş başlangıçlı SLE'li hastalarda en sık görülen

linikler olan malar raş, fotosensetivite, artrit ve böbrek tutulumunun daha az izlediklerini bildirmişlerdir [215] .

Steroidler ve antimalaryal ilaçlar tedavide kullanılan temel ilaçlardır. Çalışmamızda, hidrosiklorokin kullanımını % 92,1 ve steroid kullanımını % 81,1 idi. Hidrosiklorokin tedavisi Tunus'lu hastalarda %98 oranında ve Suudi hastalarda %58 oranında, Steroid tedavisi ise Tunus'lu hastalarda %83 oranında ve Suudi hastalarda ise %96 oranında kullanıldığı bildirilmiştir [18, 192].

	<i>Bizim çalışmamız 2011-Türkiye</i>	<i>ASAL Arfajve ark 2008 Suudi Arabistan</i>	<i>M.A.Nazarinia ve ark 2008 İran</i>	<i>Al Saleh ve ark, 2008 Birleşik Arap Emirlikleri</i>	<i>M.H.Houman ve ark 2004 Tunus</i>	<i>Al Maini MH Ve ark 2003 Umman</i>	<i>Habib ve Saliba 2002 İsrail</i>	<i>Cervera ve ark. 1993 avrupa</i>	<i>Hopkinson ve ark 1999 İngiltere</i>	<i>Phan ve ark 1999 Vietnam</i>	<i>Tickly Ve ark 1996 Güney Afrika</i>
Hasta sayısı	127	624	410	110	100	73	34	58	147	23	111
Hastalık tanı yaşı	37,4	25,3	28	-	32	19	-	29	35,1	38	-
Kadın/erkek oranı	10,5/1	9,8/1	6,6/1	-	11,5/1	23/1	-	9,9/1	12,4/1	10,5/1	-
Malar raş	%49,6	%47,9	%60,5	%62	%63	-	%26	%58	%30	%61	%55
Diskoid raş	%7,9	%17,6	%49	%12,8	%18	-	%23	%10	%10	%9	%29
Fotosensitivite	%70,9	%30,6	%60,5	%45	%53	-	%4	%45	%51	%44	%33
Oral ülserler	%44,5	%39,1	%54,5	%23,9	-	%11,9	%15	%24	%37	%30	%22
Artiküler tutulum	%78	%80,4	%28	%86,2	%78	%47,8	%94	%84	%91	%61	%62
Serosit	%8,7	%27,4	%38	%16,5	%45	-	%15	%36	%37	%30	%28
Böbrek tutulumu	%24,4	%47,9	%48	%46,8	%43	%50,7	%18	%39	%22	%26	%49
Nöropsikiyatrik tutulum	%10,6	%27,9	%31,5	%15,6	%25	%33,8	%24	%27	%9	%22	%17
Hematolojik tutulum	%35,7	%82,7	%78	%60,5	%81	-	-	-	-	%61	%61
Lökopeni	%26,8	%30,1	%64,5	%51	%	%23,5	%48	-	-	-	-
Lenfopeni	%25,2	%10,9	%43	-	%50	%49	-	-	-	-	-
Trombositopeni	%10,3	%10,9	%44,5	%17,4	%12	%10,4	%12	%22	-	-	-
ANA pozitifliği	%100	%99,7	%93	%98,2	%100	%97	%100	%96	%97	%100	-
AntidsDNA pozitifliği	%70,1	%80,1	%83	%85,3	%56	%92	%85	%78	%54	%57	-
Anti-SM	%21,3	%41,6	-	%18,3	%61,2	%50	%18	%10	%3	%36	-
Anti-Ro	%33,1	%53,1	-	%55	-	%44	%39	%25	-	-	-
Anti-La	%15	%26,6	-	%22	-	%41	%15	%19	-	-	--
antikardiyolipin		-	%26	-	%37	%47	%45	-	-	%22	-
Lupus antikoagulan		%27,0	-	%16,5	-	-	-	%15	-	-	-

**Tablo 8:** Çalışmamızdaki hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin farklı ülkelerden yapılan SLE çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılması

	Cervera ve ark, 2009 Avrupa	Alarcon ve ark, 1999, Amerika, LUMINA çalışması			Rabbani ve ark, 2004 Pakistan	Malaviya ve ark 1997 Hindistan	Uthman ve ark 1999 Lübnan	Thumboo ve ark			J.Wang ve ark, 2006 Çin	H.Laustrop ve ark, 2009 Danimarka
		İspanyol amerikalılar	Afrika kökenli Amerikalılar	Beyaz Amerikalılar				Malezyalı	Hindistanlılar	Çinliler		
Hasta sayısı	1000	70	88	71	196	1366	100	63	28	381	695	96
Hastalık tanı yaşı	-	34,2	35,4	42,8	31,0	24,5	32	32	30	31	30,2	-
Kadın/erkek oranı	10,9/1	15,7/1	8,1/1	4,6/1	7,2/1	11/1	11,5/1	9,5/1	6/1	13,1/1	9,6/1	-
Malar raş	%31,1	-	-	-	%29	%58,5	%52	%64	%26	%63	%68,1	%63
Diskoid raş	%7,8	-	-	-	%14	%7	%19	%18	%20	%7	%8,7	%13
Fotosensitivite	%22,9	%93	%92	%94	%6	%48	%16	%29	%14	%32	%27,6	%62
Oral ülserler	%12,5	-	-	-	%19,7	%55	%40	%26	%25	%32	%16,3	%26
Artrit	%48,1	%93	%94	%89	%38	%85	%95	%54	%68	%62	%73,6	%79
Serosit	-	-	-	-	%22	%22	%40	%22	%19	%21	%20,8	%45
Böbrek tutulumu	%27,9	%62	%59	%32	%33	%73	%50	%55	%49	%56	%56,7	%41
Nöropskiatrik tutulum	%19,4	%68	%67	%59	%26	%38	%19	%10	%28	%14	%7,3	%13
Hematolojik tutulum	-	%90	%86	%77	-	%21	%47	%78	%83	%79	-	%72
Lökopeni	-	-	-	-	%22	%16	-	-	-	-	-	-
Lenfopeni	-	-	-	-	-	%14	-	-	-	-	-	-
Trombositopeni	-	-	-	-	%26	%11	-	-	-	-	-	-
ANA pozitifliği	%	%98,6	%97,7	%91,4	%86	%98	%87	%90,5	%91,7	%93,4	%97,8	%99
AntidsDNA pozitifliği	%	%44,3	%40,9	%21,1	%74	%55	%50	%86	%85,8	%85,6	%52,2	%92
Anti-SM	%10	%4,5	%9,5	%4,4	%50	%29	-	%34,5	%27	%26,1	%48,3	-
Anti-Ro	-	%31,3	%38,1	%36,8	-	%34	-	-	-	-	-	-
Anti-La	-	%7	%10,9	%4,8	-	%14	-	-	-	-	-	-
Antikardiyolipin	-	-	-	-	%35	%34,5	-	-	-	-	-	-
Lupus antikoagulan	-	-	-	-	-	%11	-	-	-	-	-	-

**Tablo 8:** Çalışmamızdaki hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin farklı ülkelerden yapılan SLE çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılması

## **6.SONUÇ**

Çalışmamız SLE hastalığının klinikopatolojik özellikleri hakkında Türkiye’de yapılan ilk çalışmalardan biridir. Çalışma tek merkezli,sınırlı hasta sayısına sahip ve retrospektif özellikteydi. Bu nedenle çalışma bulgularının ülkemizdeki SLE hastaların tümüne genellenemeyeceği kanaatindeyiz, ancak ülkemizdeki SLE hastaların klinikopatolojik özellikleri hakkında bir fikir vermesi nedeniyle önemlidir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Lastrup, H., et al., *SLE disease patterns in a Danish population-based lupus cohort: an 8-year prospective study*. *Lupus*, 2010. **19**(3): p. 239-46.
2. Eilertsen, G.O., A. Becker-Merok, and J.C. Nossent, *The influence of the 1997 updated classification criteria for systemic lupus erythematosus: epidemiology, disease presentation, and patient management*. *J Rheumatol*, 2009. **36**(3): p. 552-9.
3. Johnson, S.R., et al., *Ethnic variation in disease patterns and health outcomes in systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol*, 2006. **33**(10): p. 1990-5.
4. Hopkinson, N.D., M. Doherty, and R.J. Powell, *Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients*. *Ann Rheum Dis*, 1994. **53**(10): p. 675-80.
5. Vilar, M.J. and E.I. Sato, *Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil)*. *Lupus*, 2002. **11**(8): p. 528-32.
6. Naleway, A.L., et al., *Epidemiology of systemic lupus erythematosus in rural Wisconsin*. *Lupus*, 2005. **14**(10): p. 862-6.
7. Serdula, M.K. and G.G. Rhoads, *Frequency of systemic lupus erythematosus in different ethnic groups in Hawaii*. *Arthritis Rheum*, 1979. **22**(4): p. 328-33.
8. Dennis L. Kesper, E.B., Anthony S. Fauci ,Stephan L. Hauser,Dan L.Longo, J. Larry Jameson, *Harrsdison's Principles of Internal Medicine Systemic Lupus Erythematosus*. Vol. part thirteen. 2010.
9. Uramoto, K.M., et al., *Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(1): p. 46-50.
10. Habib, G.S. and W.R. Saliba, *Systemic lupus erythematosus among Arabs*. *Isr Med Assoc J*, 2002. **4**(9): p. 690-3.
11. Al-Maini, M.H., et al., *Demographic, autoimmune, and clinical profiles of patients with systemic lupus erythematosus in Oman*. *Rheumatol Int*, 2003. **23**(4): p. 186-91.

12. Villamin, C.A. and S.V. Navarra, *Clinical manifestations and clinical syndromes of Filipino patients with systemic lupus erythematosus*. Mod Rheumatol, 2008. **18**(2): p. 161-4.
13. Nazarinia, M.A., et al., *Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran*. Lupus, 2008. **17**(3): p. 221-7.
14. Kumar, K., S. Chambers, and C. Gordon, *Challenges of ethnicity in SLE*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2009. **23**(4): p. 549-61.
15. Lau, C.S., G. Yin, and M.Y. Mok, *Ethnic and geographical differences in systemic lupus erythematosus: an overview*. Lupus, 2006. **15**(11): p. 715-9.
16. Osio-Salido, E. and H. Manapat-Reyes, *Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia*. Lupus, 2010. **19**(12): p. 1365-73.
17. Uthman, I., et al., *Systemic lupus erythematosus in Lebanon*. Lupus, 1999. **8**(9): p. 713-5.
18. Houman, M.H., et al., *Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients*. Lupus, 2004. **13**(3): p. 204-11.
19. Mok, C.C., C.S. Lau, and R.W. Wong, *Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2001. **28**(4): p. 766-71.
20. Afeltra, A., et al., *Neuropsychiatric lupus syndromes: relationship with antiphospholipid antibodies*. Neurology, 2003. **61**(1): p. 108-10.
21. Sanna, G., et al., *Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies*. J Rheumatol, 2003. **30**(5): p. 985-92.
22. Alarcon, G.S., et al., *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. IX. Differences in damage accrual*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(12): p. 2797-806.
23. Lee, S.S., C.S. Li, and P.C. Li, *Clinical profile of Chinese patients with systemic lupus erythematosus*. Lupus, 1993. **2**(2): p. 105-9.
24. Mok, C.C. and C.S. Lau, *Lupus in Hong Kong Chinese*. Lupus, 2003. **12**(9): p. 717-22.
25. Tikly, M., et al., *Autoantibodies in black South Africans with systemic lupus erythematosus: spectrum and clinical associations*. Clin Rheumatol, 1996. **15**(3): p. 261-5.

26. Alballa, S.R., *Systemic lupus erythematosus in Saudi patients*. Clin Rheumatol, 1995. **14**(3): p. 342-6.
27. Phan, J.C., et al., *Clinical and laboratory features of patients of Vietnamese descent with systemic lupus erythematosus*. Lupus, 1999. **8**(7): p. 521-4.
28. Sato, T., et al., *Autoantibodies against ribosomal proteins found with high frequency in patients with systemic lupus erythematosus with active disease*. J Rheumatol, 1991. **18**(11): p. 1681-4.
29. Teh, L.S., et al., *Antiribosomal P protein antibodies in different populations of patients with systemic lupus erythematosus*. Br J Rheumatol, 1993. **32**(8): p. 663-5.
30. Mok, M.Y., et al., *Antiphospholipid antibody profiles and their clinical associations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2005. **32**(4): p. 622-8.
31. Petri, M., et al., *Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status*. Am J Med, 1991. **91**(4): p. 345-53.
32. Budd RC, F.G., Genovese MC,sergent JS, RuddyS, Seledge CB,, *Kelly's Textbookof Rheumatology*. 2005. **7.th Ed**: p. 1201-1223.
33. O'Neill, S. and R. Cervera, *Systemic lupus erythematosus*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2010. **24**(6): p. 841-55.
34. Petri, M., *Epidemiology of systemic lupus erythematosus*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002. **16**(5): p. 847-58.
35. Lahita, R.G., *The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus*. Curr Opin Rheumatol, 1999. **11**(5): p. 352-6.
36. Munoz, L.E., et al., *SLE--a disease of clearance deficiency?* Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(9): p. 1101-7.
37. Rahman, A. and D.A. Isenberg, *Systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 2008. **358**(9): p. 929-39.
38. Graham, R.R., et al., *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. **38**(5): p. 550-5.
39. Casiano, C.A., R.L. Ochs, and E.M. Tan, *Distinct cleavage products of nuclear proteins in apoptosis and necrosis revealed by autoantibody probes*. Cell Death Differ, 1998. **5**(2): p. 183-90.

40. Casciola-Rosen, L.A., G. Anhalt, and A. Rosen, *Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes*. J Exp Med, 1994. **179**(4): p. 1317-30.
41. James, J.A., et al., *An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus*. J Clin Invest, 1997. **100**(12): p. 3019-26.
42. McMurray, R.W. and W. May, *Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(8): p. 2100-10
43. Buyon, J.P., et al., *The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2005. **142**(12 Pt 1): p. 953-62.
44. Aguirre Zamorano, M.A., R. Lopez Pedrera, and M.J. Cuadrado Lozano, *[Drug-induced lupus]*. Med Clin (Barc), 2010. **135**(3): p. 124-9.
45. Vedove, C.D., et al., *Drug-induced lupus erythematosus*. Arch Dermatol Res, 2009. **301**(1): p. 99-105.
46. Leung, W.H., et al., *Association between antiphospholipid antibodies and cardiac abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus*. Am J Med, 1990. **89**(4): p. 411-9.
47. Alarcon-Segovia, D., et al., *Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(4): p. 1138-47.
48. Deapen, D., et al., *A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1992. **35**(3): p. 311-8.
49. Jarvinen, P., et al., *Systemic lupus erythematosus and related systemic diseases in a nationwide twin cohort: an increased prevalence of disease in MZ twins and concordance of disease features*. J Intern Med, 1992. **231**(1): p. 67-72.
50. Pickering, M.C., et al., *Systemic lupus erythematosus, complement deficiency, and apoptosis*. Adv Immunol, 2000. **76**: p. 227-324.
51. Davies, E.J., et al., *Mannose-binding protein gene polymorphism in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(1): p. 110-4.

52. Ip, W.K., et al., *Association of systemic lupus erythematosus with promoter polymorphisms of the mannose-binding lectin gene*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(9): p. 1663-8.
53. Lee, Y.H., et al., *The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta-analysis*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(12): p. 3966-74.
54. Wallace DJ, H.B., Eds, *LippincottWilliams and Wilkins 2002( Wallace DJ. The Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus.)*: p. 621-628.
55. Patel, P. and V. Werth, *Cutaneous lupus erythematosus: a review*. *Dermatol Clin*, 2002. **20**(3): p. 373-85, v.
56. Pistiner, M., et al., *Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients*. *Semin Arthritis Rheum*, 1991. **21**(1): p. 55-64.
57. Healy, E., E. Kieran, and S. Rogers, *Cutaneous lupus erythematosus--a study of clinical and laboratory prognostic factors in 65 patients*. *Ir J Med Sci*, 1995. **164**(2): p. 113-5.
58. Provost, T.T., *The relationship between discoid and systemic lupus erythematosus*. *Arch Dermatol*, 1994. **130**(10): p. 1308-10.
59. Wollina, U., et al., *Lupus erythematosus-associated red lunula*. *J Am Acad Dermatol*, 1999. **41**(3 Pt 1): p. 419-21.
60. Black, D.R., et al., *Frequency and severity of systemic disease in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus*. *Arch Dermatol*, 2002. **138**(9): p. 1175-8.
61. Sontheimer, R., Gilliam, JN., *Systemic Lupus Erythematosus*. 1992(Systemic lupus erythematosus and the skin. ).
62. Kammer, G.M., N.A. Soter, and P.H. Schur, *Circulating immune complexes in patients with necrotizing vasculitis*. *Clin Immunol Immunopathol*, 1980. **15**(4): p. 658-72.
63. MB, S., *The clinical management of systemic lupus erythematosus*, Grune & Stratton, 1983. **In Schur PH Ed.**: p. 1983-1984.
64. DJ, W., *The musculoskeletal system.. Williams& Wilkins.*, 1997(In wallace DJ and hahn BH eds .Dubois ' lupus erythematosus.): p. 635-651.
65. BH, H., *Systemic lupus erythematosus*. Kasper DL, FauciAS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson J LHarrison's Principles of Internal Medicine 2005. **16th edition**(London:Mc Graw-Hill ): p. 1960-1968.

66. R, L., *Systemic lupus erythematosus*. 1999. **3rd ed.** New York, NY: **Churchill ,Livingstone**
67. Abu-Shakra, M., D. Buskila, and Y. Shoenfeld, *Osteonecrosis in patients with SLE*. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2003. **25**(1): p. 13-24.
68. Calvo-Alen, J., et al., *Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIV. Cytotoxic treatment is an additional risk factor for the development of symptomatic osteonecrosis in lupus patients: results of a nested matched case-control study*. *Ann Rheum Dis*, 2006. **65**(6): p. 785-90.
69. Oinuma, K., et al., *Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment*. *Ann Rheum Dis*, 2001. **60**(12): p. 1145-8.
70. Dimant, J., et al., *Computer analysis of factors influencing the appearance of aseptic necrosis in patients with SLE*. *J Rheumatol*, 1978. **5**(2): p. 136-41.
71. Kalla, A.A., et al., *Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1993. **36**(12): p. 1726-34.
72. Huisman, A.M., et al., *Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia*. *J Rheumatol*, 2001. **28**(11): p. 2535-9.
73. Panopalis, P. and J. Yazdany, *Bone health in systemic lupus erythematosus*. *Curr Rheumatol Rep*, 2009. **11**(3): p. 177-84.
74. Pineau, C.A., et al., *Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density*. *Lupus*, 2004. **13**(6): p. 436-41.
75. Lee, C., et al., *Disease damage and low bone mineral density: an analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids*. *Rheumatology (Oxford)*, 2006. **45**(1): p. 53-60.
76. Ramsey-Goldman, R., et al., *Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(5): p. 882-90.
77. Bultink, I.E., et al., *Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(7): p. 2044-50.
78. Greco, C.M., T.E. Rudy, and S. Manzi, *Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory*. *Pain Med*, 2003. **4**(1): p. 39-50.

79. Isenber, D.A. and M.L. Snaith, *Muscle Disease in systemic lupus erythematosus: a study of its nature, frequency and cause*. J Rheumatol, 1981. **8**(6): p. 917-24.
80. Kanayama, Y., et al., *Correlation between steroid myopathy and serum lactic dehydrogenase in systemic lupus erythematosus*. Arch Intern Med, 1981. **141**(9): p. 1176-9.
81. Buskila, D., J. Press, and M. Abu-Shakra, *Fibromyalgia in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical implications*. Clin Rev Allergy Immunol, 2003. **25**(1): p. 25-8.
82. Seligman, V.A., et al., *Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis*. Am J Med, 2002. **112**(9): p. 726-9.
83. Bastian, H.M., et al., *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis*. Lupus, 2002. **11**(3): p. 152-60.
85. Molino, C., F. Fabbian, and C. Longhini, *Clinical approach to lupus nephritis: recent advances*. Eur J Intern Med, 2009. **20**(5): p. 447-53.
86. Clynes, R., C. Dumitru, and J.V. Ravetch, *Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis*. Science, 1998. **279**(5353): p. 1052-4.
87. Hahn, B.H., *Antibodies to DNA*. N Engl J Med, 1998. **338**(19): p. 1359-68.
88. Ortega, L.M., et al., *Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions*. Lupus, 2010. **19**(5): p. 557-74.
89. Korbet, S.M., et al., *Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group*. Am J Kidney Dis, 2000. **35**(5): p. 904-14.
90. Nossent, J.C., W. Bronsveld, and A.J. Swaak, *Systemic lupus erythematosus. III. Observations on clinical renal involvement and follow up of renal function: Dutch experience with 110 patients studied prospectively*. Ann Rheum Dis, 1989. **48**(10): p. 810-6.
91. Cortes-Hernandez, J., et al., *Predictors of poor renal outcome in patients with lupus nephritis treated with combined pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone*. Lupus, 2003. **12**(4): p. 287-96.
92. Barr, R.G., et al., *Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18**(10): p. 2039-46.

93. Esdaile, J.M., et al., *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. **72**(269): p. 779-833.
94. Moroni, G., et al., *"Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis.* Kidney Int, 1996. **50**(6): p. 2047-53.
95. Mok, C.C., et al., *Predictors and outcome of renal flares after successful cyclophosphamide treatment for diffuse proliferative lupus glomerulonephritis.* Arthritis Rheum, 2004. **50**(8): p. 2559-68.
96. Fraenkel, L., et al., *Response to treatment as a predictor of longterm outcome in patients with lupus nephritis.* J Rheumatol, 1994. **21**(11): p. 2052-7.
97. Illei, G.G., et al., *Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies.* Arthritis Rheum, 2002. **46**(4): p. 995-1002.
98. Nojima, Y., et al., *Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus.* Ann Rheum Dis, 1992. **51**(9): p. 1053-5.
99. Hanly, J.G., N.M. Walsh, and V. Sangalang, *Brain pathology in systemic lupus erythematosus.* J Rheumatol, 1992. **19**(5): p. 732-41.
100. Hirohata, S. and T. Miyamoto, *Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement.* Arthritis Rheum, 1990. **33**(5): p. 644-9.
101. Shiozawa, S., et al., *Interferon-alpha in lupus psychosis.* Arthritis Rheum, 1992. **35**(4): p. 417-22.
102. Trysberg, E., H. Carlsten, and A. Tarkowski, *Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement.* Lupus, 2000. **9**(7): p. 498-503.
103. West, S.G., *Neuropsychiatric lupus.* Rheum Dis Clin North Am, 1994. **20**(1): p. 129-58.
104. Denburg, S.D., et al., *Lymphocyte antigens in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Relationship of lymphocyte antibody specificities to clinical disease.* Arthritis Rheum, 1994. **37**(3): p. 369-75.
105. Scott, T.F., D. Hess, and J. Brillman, *Antiphospholipid antibody syndrome mimicking multiple sclerosis clinically and by magnetic resonance imaging.* Arch Intern Med, 1994. **154**(8): p. 917-20.

106. Kozora, E., et al., *Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease*. *Arthritis Rheum*, 1998. **41**(1): p. 41-7.
107. Taccari, E., et al., *Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations*. *Clin Exp Rheumatol*, 1994. **12**(1): p. 23-8.
108. Jacobs, L., et al., *Central nervous system lupus erythematosus: the value of magnetic resonance imaging*. *J Rheumatol*, 1988. **15**(4): p. 601-6.
109. Cauli, A., et al., *Abnormalities of magnetic resonance imaging of the central nervous system in patients with systemic lupus erythematosus correlate with disease severity*. *Clin Rheumatol*, 1994. **13**(4): p. 615-8.
110. Appenzeller, S., et al., *Cerebral and corpus callosum atrophy in systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 2005. **52**(9): p. 2783-9.
111. Omdal, R., et al., *Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors*. *Eur J Neurol*, 2005. **12**(5): p. 392-8.
112. Nossent, J.C., et al., *Single-photon-emission computed tomography of the brain in the evaluation of cerebral lupus*. *Arthritis Rheum*, 1991. **34**(11): p. 1397-403.
113. Waterloo, K., et al., *Neuropsychological dysfunction in systemic lupus erythematosus is not associated with changes in cerebral blood flow*. *J Neurol*, 2001. **248**(7): p. 595-602.
114. Harris, K.G. and W.T. Yuh, *Intracranial vasculitis*. *Neuroimaging Clin N Am*, 1994. **4**(4): p. 773-97.
115. Govoni, M., et al., *Recent advances and future perspective in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2004. **13**(3): p. 149-58.
116. Griffey, R.H., et al., *Depletion of high-energy phosphates in the central nervous system of patients with systemic lupus erythematosus, as determined by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy*. *Arthritis Rheum*, 1990. **33**(6): p. 827-33.
117. Axford, J.S., et al., *Sensitivity of quantitative (1)H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 2001. **60**(2): p. 106-11.
118. Steens, S.C., et al., *Association between microscopic brain damage as indicated by magnetization transfer imaging and anticardiolipin*

*antibodies in neuropsychiatric lupus*. Arthritis Res Ther, 2006. **8**(2): p. R38.

119. Weiner, S.M., et al., *Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET*. Ann Rheum Dis, 2000. **59**(5): p. 377-85.
120. Doria, A., et al., *Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2005. **14**(9): p. 683-6.
121. Man, B.L. and C.C. Mok, *Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome*. Lupus, 2005. **14**(10): p. 822-6.
122. Mandell, B.F., *Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus*. Semin Arthritis Rheum, 1987. **17**(2): p. 126-41.
123. Borenstein, D.G., et al., *The myocarditis of systemic lupus erythematosus: association with myositis*. Ann Intern Med, 1978. **89**(5 Pt 1): p. 619-24.
124. Apte, M., et al., *Associated factors and impact of myocarditis in patients with SLE from LUMINA, a multiethnic US cohort (LV)*. [corrected]. Rheumatology (Oxford), 2008. **47**(3): p. 362-7.
125. Moder, K.G., T.D. Miller, and H.D. Tazelaar, *Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus*. Mayo Clin Proc, 1999. **74**(3): p. 275-84.
126. Nihoyannopoulos, P., et al., *Cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus. Association with raised anticardiolipin antibodies*. Circulation, 1990. **82**(2): p. 369-75.
127. Sturfelt, G., et al., *Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from a defined population*. Medicine (Baltimore), 1992. **71**(4): p. 216-23.
128. Orens, J.B., F.J. Martinez, and J.P. Lynch, 3rd, *Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus*. Rheum Dis Clin North Am, 1994. **20**(1): p. 159-93.
129. Wiedemann, H.P. and R.A. Matthay, *Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases*. Clin Chest Med, 1989. **10**(4): p. 677-722.
130. Kim, J.S., et al., *Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings*. J Comput Assist Tomogr, 2000. **24**(1): p. 9-18.
131. Fenlon, H.M., et al., *High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus*. AJR Am J Roentgenol, 1996. **166**(2): p. 301-7.

132. Zamora, M.R., et al., *Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome.* Medicine (Baltimore), 1997. **76**(3): p. 192-202.
133. Badsha, H., et al., *Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus.* Semin Arthritis Rheum, 2004. **33**(6): p. 414-21.
134. Groen, H., et al., *Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic, and nailfold capillary patterns.* Am J Med, 1992. **93**(6): p. 619-27.
135. Asherson, R.A. and C.M. Oakley, *Pulmonary hypertension and systemic lupus erythematosus.* J Rheumatol, 1986. **13**(1): p. 1-5.
136. Kim, H.Y., et al., *Pulmonary tuberculosis in patients with systematic lupus erythematosus.* AJR Am J Roentgenol, 1999. **173**(6): p. 1639-42.
137. Saab, S., M.P. Corr, and M.H. Weisman, *Corticosteroids and systemic lupus erythematosus pancreatitis: a case series.* J Rheumatol, 1998. **25**(4): p. 801-6.
138. Lapadula, G., et al., *Esophageal motility disorders in the rheumatic diseases: a review of 150 patients.* Clin Exp Rheumatol, 1994. **12**(5): p. 515-21.
139. Montecucco, C., et al., *Antibodies to hn-RNP protein A1 in systemic lupus erythematosus: clinical association with Raynaud's phenomenon and esophageal dysmotility.* Clin Exp Rheumatol, 1992. **10**(3): p. 223-7.
140. Gutierrez, F., et al., *Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue diseases and systemic lupus erythematosus.* Dig Dis Sci, 1982. **27**(7): p. 592-7.
141. Mok, C.C., *Investigations and management of gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2005. **19**(5): p. 741-66.
142. Griffin, M.R., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons.* Ann Intern Med, 1991. **114**(4): p. 257-63.
143. Piper, J.M., et al., *Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* Ann Intern Med, 1991. **114**(9): p. 735-40.
144. Jovaisas, A. and G. Kraag, *Acute gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus.* Can J Surg, 1987. **30**(3): p. 185-8.

145. Hoffman, B.I. and W.A. Katz, *The gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature*. Semin Arthritis Rheum, 1980. **9**(4): p. 237-47.
146. Neshar, G., et al., *Lupus-associated pancreatitis*. Semin Arthritis Rheum, 2006. **35**(4): p. 260-7.
147. Ha, H.K., et al., *Radiologic features of vasculitis involving the gastrointestinal tract*. Radiographics, 2000. **20**(3): p. 779-94.
148. Borum, M., et al., *Chronic pancreatitis: a complication of systemic lupus erythematosus*. Gastroenterology, 1993. **104**(2): p. 613-5.
149. van Hoek, B., *The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus*. Neth J Med, 1996. **48**(6): p. 244-53.
150. Sultan, S.M., Y. Ioannou, and D.A. Isenberg, *A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus*. Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(10): p. 917-32.
151. Perednia, D.A. and N.A. Curosh, *Lupus-associated protein-losing enteropathy*. Arch Intern Med, 1990. **150**(9): p. 1806-10.
152. Giannouli, S., et al., *Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(2): p. 144-8.
153. Keeling, D.M. and D.A. Isenberg, *Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus*. Blood Rev, 1993. **7**(4): p. 199-207.
154. Rivero, S.J., E. Diaz-Jouanen, and D. Alarcon-Segovia, *Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance*. Arthritis Rheum, 1978. **21**(3): p. 295-305.
155. Winfield, J.B., R.J. Winchester, and H.G. Kunkel, *Association of cold-reactive antilymphocyte antibodies with lymphopenia in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1975. **18**(6): p. 587-94.
156. Budman, D.R. and A.D. Steinberg, *Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. Current concepts*. Ann Intern Med, 1977. **86**(2): p. 220-9.
157. Pujol, M., et al., *High prevalence of platelet autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus*. Br J Haematol, 1995. **89**(1): p. 137-41.
158. Fureder, W., et al., *Serum thrombopoietin levels and anti-thrombopoietin antibodies in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2002. **11**(4): p. 221-6.

159. Pons-Estel, G.J., et al., *Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus*. Semin Arthritis Rheum, 2010. **39**(4): p. 257-68.
160. Ruiz-Irastorza, G. and M.A. Khamashta, *Lupus and pregnancy: ten questions and some answers*. Lupus, 2008. **17**(5): p. 416-20.
161. Hayslett, J.P., *Maternal and fetal complications in pregnant women with systemic lupus erythematosus*. Am J Kidney Dis, 1991. **17**(2): p. 123-6.
162. Bobrie, G., et al., *Pregnancy in lupus nephritis and related disorders*. Am J Kidney Dis, 1987. **9**(4): p. 339-43.
163. Hayslett, J.P., *The effect of systemic lupus erythematosus on pregnancy and pregnancy outcome*. Am J Reprod Immunol, 1992. **28**(3-4): p. 199-204.
164. Yasmeen, S., et al., *Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus*. J Matern Fetal Med, 2001. **10**(2): p. 91-6.
165. Clowse, M.E., *Lupus activity in pregnancy*. Rheum Dis Clin North Am, 2007. **33**(2): p. 237-52, v.
166. Lockshin, M.D., *Pregnancy does not cause systemic lupus erythematosus to worsen*. Arthritis Rheum, 1989. **32**(6): p. 665-70.
167. Nossent, H.C., T.J. Swaak, and J.H. Berden, *Systemic lupus erythematosus: analysis of disease activity in 55 patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. Dutch Working Party on SLE*. Am J Med, 1990. **89**(2): p. 169-74.
168. Repke, J.T., *Hypertensive disorders of pregnancy. Differentiating preeclampsia from active systemic lupus erythematosus*. J Reprod Med, 1998. **43**(4): p. 350-4.
169. Andrade, R., et al., *Adverse pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus from a multiethnic US cohort: LUMINA (LVI) [corrected]*. Clin Exp Rheumatol, 2008. **26**(2): p. 268-74.
170. Clowse, M.E., et al., *Early risk factors for pregnancy loss in lupus*. Obstet Gynecol, 2006. **107**(2 Pt 1): p. 293-9.
171. Qureshi, F., et al., *Anti-DNA antibodies cross-reacting with laminin inhibit trophoblast attachment and migration: implications for recurrent pregnancy loss in SLE patients*. Am J Reprod Immunol, 2000. **44**(3): p. 136-42.

172. Watson, R.M., et al., *Fetal wastage in women with anti-Ro(SSA) antibody*. J Rheumatol, 1986. **13**(1): p. 90-4.
173. Lockshin, M.D., et al., *Neonatal lupus risk to newborns of mothers with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1988. **31**(6): p. 697-701.
174. Buyon, J.P., *Neonatal lupus and autoantibodies reactive with SSA/Ro-SSB/La*. Scand J Rheumatol Suppl, 1998. **107**: p. 23-30.
175. Bongu, A., E. Chang, and R. Ramsey-Goldman, *Can morbidity and mortality of SLE be improved?* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002. **16**(2): p. 313-32.
176. Alarcon, G.S., et al., *Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII [correction of VIII]. Predictors of early mortality in the LUMINA cohort*. LUMINA Study Group. Arthritis Rheum, 2001. **45**(2): p. 191-202.
177. Cervera, R., et al., *Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus*. Medicine (Baltimore), 1999. **78**(3): p. 167-75.
178. Urowitz, M.B., et al., *Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. III. Improved survival over 24 years*. J Rheumatol, 1997. **24**(6): p. 1061-5.
179. Urowitz, M.B., et al., *The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus*. Am J Med, 1976. **60**(2): p. 221-5.
180. Kasper DL, F.A., Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Eds, *Harrison's Principles of internal Medicine* 2005. **16th Ed.** : p. 1960-1968.
181. Alarcon, G.S., et al., *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): p. 197-209.
182. Molokhia, M., et al., *Systemic lupus erythematosus in migrants from west Africa compared with Afro-Caribbean people in the UK*. Lancet, 2001. **357**(9266): p. 1414-5.
183. Alamanos, Y., et al., *Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northwest Greece 1982-2001*. J Rheumatol, 2003. **30**(4): p. 731-5.
184. Wang, F., et al., *Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups*. Lupus, 1997. **6**(3): p. 248-53.

185. Malaviya, A.N., et al., *Systemic lupus erythematosus in India*. *Lupus*, 1997. **6**(9): p. 690-700.
186. Al Arfaj, A.S. and N. Khalil, *Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia*. *Lupus*, 2009. **18**(5): p. 465-73.
187. Borchers, A.T., et al., *The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus*. *Autoimmun Rev*, 2010. **9**(5): p. A277-87.
188. Petri, M., *Dermatologic lupus: Hopkins Lupus Cohort*. *Semin Cutan Med Surg*, 1998. **17**(3): p. 219-27.
189. Heller, T., et al., *Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population*. *Lupus*, 2007. **16**(11): p. 908-14.
190. Cervera, R., et al., *Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus*. *Medicine (Baltimore)*, 1993. **72**(2): p. 113-24.
191. Rabbani, M.A., et al., *Systemic lupus erythematosus in Pakistan*. *Lupus*, 2004. **13**(10): p. 820-5.
192. Al-Rayes, H., et al., *Systemic lupus erythematosus and infections: a retrospective study in Saudis*. *Lupus*, 2007. **16**(9): p. 755-63.
193. Qari, F.A., *Clinical pattern of systemic lupus erythematosus in Western Saudi Arabia*. *Saudi Med J*, 2002. **23**(10): p. 1247-50.
194. Block, S.R., et al., *Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets*. *Am J Med*, 1975. **59**(4): p. 533-52
195. Alarcon, G.S., et al., *Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE*. *Lupus*, 2002. **11**(2): p. 95-101.
196. Peschken, C.A., et al., *The 1000 Canadian faces of lupus: determinants of disease outcome in a large multiethnic cohort*. *J Rheumatol*, 2009. **36**(6): p. 1200-8.
197. Bossingham, D., *Systemic lupus erythematosus in the far north of Queensland*. *Lupus*, 2003. **12**(4): p. 327-31.
198. Kamen, D.L., et al., *Autoantibody prevalence and lupus characteristics in a unique African American population*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(5): p. 1237-47.
199. Al-Rawi, Z., et al., *Clinical features of early cases of systemic lupus erythematosus in Iraqi patients*. *Br J Rheumatol*, 1983. **22**(3): p. 165-71.

200. Thumboo, J., et al., *The effects of ethnicity on disease patterns in 472 Orientals with systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 1998. **25**(7): p. 1299-304.
201. Yokohari, R. and T. Tsunematsu, *Application, to Japanese patients, of the 1982 American Rheumatism Association revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1985. **28**(6): p. 693-8.
202. Ka, M.M., et al., *Systemic lupus erythematosus and lupus syndromes in Senegal. A retrospective study of 30 patients seen over 10 years*. Rev Rhum Engl Ed, 1998. **65**(7-9): p. 471-6.
203. Urman, J.D., et al., *Oral mucosal ulceration in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1978. **21**(1): p. 58-61.
204. Al-Jarallah, K., et al., *Systemic lupus erythematosus in Kuwait--hospital based study*. Lupus, 1998. **7**(7): p. 434-8.
205. AlSaleh, J., et al., *Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai*. Lupus, 2008. **17**(1): p. 62-6.
206. Cameron, J.S., *Lupus nephritis*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(2): p. 413-24.
207. Hopkinson, N.D., et al., *Racial group, socioeconomic status, and the development of persistent proteinuria in systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 2000. **59**(2): p. 116-9.
208. Huong, D.L., et al., *Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center*. Medicine (Baltimore), 1999. **78**(3): p. 148-66.
209. Nossent, J.C., *Systemic lupus erythematosus on the Caribbean island of Curacao: an epidemiological investigation*. Ann Rheum Dis, 1992. **51**(11): p. 1197-201.
210. Thumboo, J., et al., *A comparative study of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in Caucasians in Rochester, Minnesota, and Chinese in Singapore, from 1980 to 1992*. Arthritis Rheum, 2001. **45**(6): p. 494-500.
211. Hanly, J.G., et al., *Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(3): p. 529-35.
212. Hanly, J.G., et al., *Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2009. **36**(7): p. 1449-59.

213. Gonzalez, L.A., et al., *Time to neuropsychiatric damage occurrence in LUMINA (LXVI): a multi-ethnic lupus cohort*. *Lupus*, 2009. **18**(9): p. 822-30.
214. Mikdashi, J. and B. Handwerker, *Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort*. *Rheumatology (Oxford)*, 2004. **43**(12): p. 1555-60.
215. Cervera, R., M.A. Khamashta, and G.R. Hughes, *The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe*. *Lupus*, 2009. **18**(10): p. 869-74.
216. Feng, J.B., et al., *Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases*. *Rheumatol Int*, 2010. **30**(8): p. 1017-23.
217. Ghedira, I., W. Sakly, and M. Jeddi, *[Clinical and serological characteristics of systemic lupus erythematosus: 128 cases]*. *Pathol Biol (Paris)*, 2002. **50**(1): p. 18-24.
218. Sanchez-Guerrero, J., et al., *Utility of anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A, and anti-La/SS-B (extractable nuclear antigens) detected by enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1996. **39**(6): p. 1055-61.
219. Mak, S.K., E.K. Lam, and A.K. Wong, *Clinical profile of patients with late-onset SLE: not a benign subgroup*. *Lupus*, 1998. **7**(1): p. 23-8.
220. Ward, M.M. and R.P. Polisson, *A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1989. **32**(10): p. 1226-32.
221. Lalani, S., et al., *Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(1): p. 38-44.

***Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalarımızın klinikopatolojik özellikleri ve literatür verileri ile karşılaştırılması***

**8. ÖZET**

Sistemik lupus eritematozus (SLE) dünyada sık izlenen otoimmün hastalıklardandır. Hastalık yoğun olarak genç bayan hastalarda görülmekle birlikte her iki cinte ve her yaşta izlenebilmektedir. Hastalık görülme sıklığı, klinik ve laboratuvar özellikleri farklı coğrafik bölgelerde ve etnik ırklarda bir takım farklılıklar içermektedir. Yapılan çalışmalarda sağlık görevlileri ve hastalarca hastalık farkındalığının artması ile bildirilen hastalık insidans ve prevalans oranları da artmaktadır. Bu çalışma ülkemizdeki SLE'li hastaların klinikopatolojik özelliklerini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

Çalışmaya Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalında takip edilen, 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. Çalışma 1.5.2011- 1.9.2011 tarihleri arasında hastalarla yüzyüze görüşmelerle ve hastalara ait bilgilerin retrospektif olarak hasta dosyalarından, bilgisayar sistemine kayıtlı anamnez ve laboratuvar kayıtlarının taranması ile elde edildi. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterlerine göre SLE tanısı konulan ve en az 4 kriteri karşılayan hastalar çalışmaya alındı.

127 hasta (115 kadın ve 12 erkek) çalışmaya dahil edildi. Çalışmada K/E oranı 10,5/1, ortalama semptom başlama yaşı 34, ortalama tanı yaşı 37,4 olarak gözlemlendi. İleri yaş başlangıçlı SLE (>50 yaş) %17,3 oranında izlenildi.

En sık izlenen tutulumların artiküler (%78) ve fotosensetivite (%70,9) olduğu, serosit, trombositopeni, diskoid raş ve nöropsikiyatrik tutulumların ise daha seyrek olduğu gözlenildi. Hastalarımızda antinükleer antikor pozitifliği (ANA) %100 oranında ve anti ds DNA pozitifliği %70.1 oranında izlenildi.

Çalışmada hastalarımızın tanı yaşının Avrupa'dan yapılan çalışmalarla benzer olduğu, bir çok Asya ülkesinde izlenen yüksek hematolojik ve böbrek tutulumu oranlarının ülkemizde daha seyrek olarak izlendiği gözlenmiştir. Sonuç olarak tek merkezli, retrospektif olarak yapılan bu çalışma ülkemizdeki SLE'li hastaların klinikopatolojik özelliklerini tam anlamıyla yansıtmasa da SLE'li hastalarımızın klinikopatolojik özellikleri hakkında bir fikir vermesi nedeniyle önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Sistemik lupus eritematosus, Etnisite , Farklılıklar

*Clinicopathological features of our patients with systemic lupus erythematosus, and their comparison with the literature data*

**10.SUMMARY**

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a frequent autoimmune disorders across the world. It is more frequent in young female women however could be seen in both sexes and at all ages. Disease incidence, clinical and laboratory features vary depending of geographic and ethnic regions and races. Due to increasing of awareness of the disease by health professionals and the patient, disease incidence and prevalence rates of also seem to be increasing. This study aimed to investigate the clinicopathological features of patients with SLE in our country.

Our study included face to face interviews with patients who are older than 18 years, followed up by Gazi University, Department of Internal Medicine division of Rheumatology from May 2011 to September 2011. Patients data were collected retrospectively, including medical history and laboratory tests from the hospital's computer system, files. Patients who satisfied the diagnosed criteria of SLE according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria were included.

We included 127 patients, 115 females and 12 males, with a mean age of 37,8. Mean age of the onset of symptoms was 34 and, mean age at the time of

diagnosis 37.4. Advanced age-onset SLE (> 50 years) was 17.3%. The most common disease manifestations were articular abnormalities (78%) and photosensitivity (70.9%). Serositis, thrombocytopenia, discoid rash and neuropsychiatric involvement was seen less frequently. Antinuclear antibodies (ANA) were detected in 100 % and anti-dsDNA in 70.1% of patients. The mean age of our patients at diagnosis was similar to studies from Europe. Hematologic and renal abnormalities that were observed at high rates in many Asian countries, were observed less frequently in our study

In conclusion, this is a single-center, retrospective study of clinicopathologic features of patients with SLE in our clinic, and findings could not be generalized to the entire country, however, it is important for us to give an idea about the clinical spectrum of SLE patients in Turkey.

**Key words:** Sistemik lupus erythematosus, Ethnicity, Disparities

## **10. ÖZGEÇMİŞ**

**Adı soyadı:** Elife Senem CURA

**Ünvanı:** Tıp doktoru

**Doğum yeri ve tarihi:** İçel/25.06.1980

**Email:** elifecura@gmail.com

### **Eğitimi:**

Kapızlı Rasim Bozbey İlköğretim Okulu (1986-1991)

Silifke Atatürk Ortaokulu (1991-1994)

Silifke Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi (1994-1998)

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (1999-2005)

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (2006 -2011)

İç Hastalıkları ABD

**Yabancı dil:** İngilizce

### **Katıldığı kongreler ve seminerler:**

AÜTF V. Hipofiz Sempozyumu (2008)

VII. Gazi İç Hastalıkları Günleri (2010)

HÜTF İç Hastalıkları XV. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu (2010)

VII. Ulusal Tıbbi Onkoloji Kongresi (2010)

VIII. Gazi İç Hastalıkları Günleri (2011)

