T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKULTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Lupus Nefritli Hastalarda Disfonksiyonel HDL ile İlgili Biyobelirteçler ve Subklinik Ateroskleroz ile İlişkisi

Dr. Sibel Zaralı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bahar Artım Esen

İSTANBUL

2023

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKULTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Lupus Nefritli Hastalarda Disfonksiyonel HDL ile İlgili Biyobelirteçler ve Subklinik Ateroskleroz ile İlişkisi

Dr. Sibel Zaralı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bahar Artım Esen

İSTANBUL

2023

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje numarası: TTU- 2022-38980

ÖNSÖZ

''Benim manevi mirasım, bilim ve akıldır. Benden sonra beni benimsemek isteyenler, bu temel mihver üzerinde akıl ve ilmin rehberliğini kabul ederlerse manevî mirasçılarım olurlar."

Mustafa Kemal Atatürk

Çalışma sürecinde her aşamada bilimsel rehberliği ve manevi desteğiyle yanımda olan sevgili tez danışmanım Prof. Dr. Bahar Artım Esen başta olmak üzere, radyolojik görüntülemelerin yapılmasında büyük destekleri için Prof. Dr Arzu Poyanlı ve Uzm. Dr. Eda Cingöz'e, çalışmanın Kardiyoloji ayağında değerli önerileri ve görüntüleme konusundaki emekleri için Prof. Dr. Ahmet Kaya Bilge ve Ögr. Gör Dr. Derya Baykız'a, biyobelirteçlerin laboratuvarda çalışılma aşamasında yardımları için Prof. Dr. Suzan Adın Çınar'a, mesleki eğitimime katkılarından dolayı tüm Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyelerine ve uzman hekimlerine, önceki çalışmalarıyla sağladıkları yol gösterici bilgiler ve yardımları için Uzm. Dr. Akın Işık, Uzm. Dr. Ömer Uludağ, Uzm. Dr. Sibel Varelci, Uzm. Dr. Erdem Gürel ve Dr. Gamze Kemeç'e, hastalardan kan numunelerinin alınması konusunda özverili içten desteği için Hem. Fatma Güler'e, çalışma sürecinde yardımını esirgemeyen Romatoloji Bilim Dalı sekreterliği'ne, başta anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı olmak üzere hekimlik hayatıma sağladıkları katkılar için tüm İstanbul Tıp Fakültesi öğretim üyelerine ve sevgili çalışma arkadaşlarıma, çocukluğumdan beri yürüdüğüm her yolda arkamda desteğini hissettiğim annem ve babama teşekkürü borç bilirim.

Dr. Sibel Zaralı

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ I

İÇİNDEKİLER II

TABLOLAR DİZİNİ V

ŞEKİLLER DİZİNİ VI

KISALTMALAR VII

ÖZET 1

ABSTRACT 2

I.GİRİŞ 3

II. GENEL BİLGİLER 4

A. Sistemik Lupus Eritematozus 4

1. Tanım ve epidemiyoloji 4

2. Etiyoloji ve Patogenez 4

3. Tanı ve Sınıflandırma 7

4.SLE hastalık aktivasyonu ve değerlendirilmesi 13

5. SLE hastalık hasarı ve değerlendirilmesi 15

6. Renal tutulum 17

B. SLE'de ateroskleroz gelişimi 20

1. SLE'de ateroskleroz gelişiminde immunitenin rolü 20

2. SLE'de ateroskleroz gelişiminde HDL metabolizması 22

3. Disfonskiyonel HDL ile ilgili biyobelirteçler 24

4. SLE hastalarında aterosklerotik plak varlığı 29

5. SLE'de karotis ve femoral plakların ultrasonografik değerlendirilmesi 29

6. SLE subgrubu olarak Lupus nefritinde artmış aterosklerotik plak varlığı 32

III. AMAÇLAR 33

IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER 33

A. Hastalar ve Kontrol Grupları 33

B. Serum örneklerinde Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1 çalışılması 35

C. Ultrasonografik değerlendirme 36

D. İstatistiksel Analiz 36

V. BULGULAR 37

A. Demografik ve Klinik Özellikler 37

B. Pon-1, Apo-A1 ve Anti-ApoA1 ELISA ölçümü sonuçları 38

C. İntima-media kalınlığı karşılaştırması 38

D. Plak varlığı karşılaştırması 40

D1. SLE'li hastalarda plak olan ve olmayanların karşılaştırması 42

D2. SLE'li hastalarda plak varlığı için belirlenen risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi 44

E. Radyolojik bulguların ELISA sonuçlarıyla ilişkisi 46

F. ELISA sonuçlarının İMT ile korelasyonu 47

G. SLE'de hasar skorunun İMT ile korelasyonu 47

H. SLE'de hasar skorunun ELISA sonuçlarıyla korelasyonu 48

I. İnaktif ve aktif SLE hastaların ayrımında ELISA ile belirlenen biyobelirteçlerin tanısal değeri 48

VI. TARTIŞMA 52

VII. SONUÇ 54

VIII. KAYNAKLAR 55

FİNANSAL DESTEK 65

EKLER 65

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu 65

ÖZ GEÇMİŞ 69

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. 1997 ACR SLE Klasifikasyon Kriterleri 8

Tablo 2. SLICC-2012 sınıflandırma kriterleri 9

Tablo 3. 2019 EULAR/ACR Sınıflandırma Kriterleri [10] 12

Tablo 4. SLEDAI-2K hastalık aktivite skorlaması [11] 14

Tablo 5. SLICC/ACR Hasar İndeksi 16

Tablo 6. Lupus nefriti ISN/RPS 2003 sınıflandırma sistemi 19

Tablo 7. Son 20 yılda literatürde yer alan, disfonksiyonel HDL ile ilgili biyobelirteçler olan Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1 üzerine yapılan çalışmalar 28

Tablo 8. Grupların demografik verileri 37

Tablo 9. Renal SLE, nonrenal SLE ve sağlıklı kontrol grupları arasında Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1 ELISA sonuçlarının karşılaştırması 38

Tablo 10. Gruplarda intima-media kalınlığı 39

Tablo 11. Gruplarda karotis ve femoral plak varlığı 41

Tablo 12. Gruplar arasında plak karakterleri açısından karşılaştırma 42

Tablo 13. Tüm SLE'li (renal ve non-renal) hastalarda plak olan ve olmayanların karşılaştırması 43

Tablo 14. Aterosklerotik risk faktörü olan ve olmayan hastalarda plak sıklığının karşılaştırması 43

Tablo 15. SLE'li hastalarda plak varlığını tahmin etmede rol oynayan değişkenlerin lojistik regresyon analizi 45

Tablo 16. Plağı olan renal SLE, nonrenal SLE ve sağlıklı kontrol gruplarda ELISA sonuçlarının karşılaştırılması 46

Tablo 17. Renal ve nonrenal SLE'de Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1 ELISA sonuçlarının İMT ölçümü ile korelasyonu 47

Tablo 18. Renal ve nonrenal SLE'de hasar skorunun İMT ile korelasyonu 47

Tablo 19. SLE'de hasar skorunun Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1 ile korelasyonu 48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. HDL'nin ateroskleroz gelişimindeki yeri 24

Şekil 2. İnaktif ve aktif SLE hastaların ayrımında Pon-1' in tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi 48

Şekil 3. İnaktif ve aktif SLE hastaların ayrımında Apo-A1' in tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi 49

Şekil 4. İnaktif ve aktif SLE hastaların ayrımında Anti-ApoA1' in tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi 49

Şekil 5. Plak varlığında Pon-1' in tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi 50

Şekil 6. Plak varlığında Apo-A1' in tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi..... 51

Şekil 7. Plak varlığında Anti-ApoA1' in tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi 52

KISALTMALAR

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

KVH: Kardiyovasküler hastalık

d-HDL: Disfonksiyonel HDL

SDBY: Son dönem böbrek yetersizliği

dsDNA: Çift sarmallı deoksiribonükleik asit

TNF: Tümör nekroz faktörü

IFN-γ: Interferon-gama

Ig: Immünoglobulin

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

RNA: Ribo Nükleik Asit

TLR: Toll benzeri reseptörler

AFS: Antifosfolipid Sendromu

aPL: Antifosfolipid Antikor

AKL: Antikardiyolipin

LAK: Lupus antikoagülanı

Anti- β2G1: Antibeta2glikoprotein-1

pDC: Plazmasitoid dendritik hücre

NET: Nötrofil ekstraselüler tuzaklar

PON: Paraoksonaz

LN: Lupus nefriti

KVM: Kardiyovasküler mortalite

Th: Yardımcı T hücreleri

Tfh: Foliküler yardımcı T hücreleri

Treg: Düzenleyici T hücreleri

BAFF: B hücre aktive edici faktör

ANA: Antinükleer antikorlar

IL: İnterlökin

ISN: Uluslararası Nefroloji Derneği

RPS: Renal Patoloji Derneği

JAK-STAT: Janus kinaz sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü

ACR: Amerikan Romatoloji Birliği

SLEADI-2K: SLE ilişkili hastalık aktivite skoru

BILAG: Britanya Adaları Lupus Değerlendirme Grubu

SLAM: Sistemik Lupus Aktivite Ölçütü

ECLAM: Avrupa Konsensüsü Lupus Aktivite Ölçümü

SDI: SLE Hasar İndeksi

SAKVH: SLE akselere kardiyovasküler hastalık

VCAM-1: Vasküler hücre adhezyon molekülü-1

ICAM-1: İnterselüler adhezyon molekülü

MCP-1: Monosit kemotaktik protein

IMT: intima media kalınlığı

MI: Miyokard infarktüsü

ELISA: 'Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay'

SPSS: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı

SS: Standart sapma

IQR: Çeyrekler açıklığı

ANOVA: Varyans analizi

ROC: Alıcı işletim karakteristiğ

AUC: Eğri altında kalan alan

ÖZET

Lupus Nefritli Hastalarda Disfonksiyonel HDL ile İlgili Biyobelirteçler ve Subklinik Ateroskleroz ile İlişkisi

Amaçlar: Lupus hastalığında inflamasyon varlığında oluşan disfonksiyonel HDL, ateroskleroz belirteçleri olan plak varlığı veya intima-media kalınlığı ile koreledir. Nefrit gelişen SLE hastalarında plak sıklığı artmıştır. Çalışmada nefriti olan hastalarda disfonksiyonel HDL ilişkili biyobelirteçlerin (Pon-1, Apo-A1, Anti-Apo A1) subklinik ateroskleroz ile ilişkisinin karotis ve femoral Doppler USG ile ortaya konması amaçlanmıştır.

Metod: 68 biyopsi kanıtlı class 4 ve 5 lupus nefriti (LN) hasta, 45 non-nefrit SLE tanılı hasta, 36 sağlıklı gönüllü kontrol grubu dahil edildi. Toplam 139 hastaya karotis ve femoral Doppler ultrasonografi ve ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Eşzamanlı serum örneklerinde Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1 ELİSA ile çalışıldı.

Bulgular: Renal SLE ve nonrenal SLE'de ayrı ayrı sağlıklı kontrole göre Pon-1 aktivitesi ve Apo-A1 düzeyi düşük, Anti-ApoA1 düzeyi yüksek saptandı (tümü için $p<0.05$). Renal SLE ile nonrenal SLE arasında biyobelirteç düzeyleri anlamlı farklılık göstermedi. Renal ve nonrenal SLE'de karotis ve femoral intima-media kalınlığı sağlıklı kontrollere kıyasla yüksekti ve SLICC ile pozitif koreleydi. SLEDAİ skoru ile belirlenen aktif ve inaktif SLE ayrımında da Pon-1, Apo-A1 ve Anti-ApoA1 tanısal değerde bulunmadı. Renal ve nonrenal SLE'de sağlıklılara göre anlamlı yüksek karotis ve/veya femoral plak mevcuttu, nefriti olan ve olmayan SLE arasında plak sıklığı istatistiksel anlamlılık göstermedi. Renal SLE'de karotis ve femoral plak birlikteliği, nonrenal SLE grubuna göre yüksekti ($p=0,02$). Plağı olan renal SLE ile plağı olan nonrenal SLE grubu karşılaştırıldığında, Pon-1 aktivitesi ve Apo-A1 düzeyi istatiksel anlamlılığa ulaşmasa da renal SLE'de daha düşük, Anti-ApoA1 düzeyi plağı olan renal SLE'de daha yüksek titrede idi; ancak fark istatistiksel açıdan anlamlı görülmedi. Plak varlığında bu biyobelirteçler tanısal açıdan anlamlı bulunmadı. Renal ve nonrenal SLE'de plak varlığı tahmin etmede yaş ($p<0.001$) her bir birimlik artışta plak görülme olasılığında %14.9 artış ve hastalık süresi ($p< 0.05$) fazladan geçirilen her ayda plak görülme olasılığında %1.4 artış sağladı.

Sonuçlar: SLE'de artmış akserele subklinik ateroskleroz varlığının erken tespit edilmesinde görüntüleme önemli yere sahiptir. Proinflamatuar HDL'nin aterosklerozda rolü düşünüldüğünde, HDL komponentleri ve onlara yönelik gelişen antikorlar görüntüleme bulguları eşliğinde longitudinal izlemde anlamlı olabilir.

ABSTRACT

Biomarkers of dysfunctional HDL in SLE nephritis and its association with subclinical atherosclerosis

Objectives: In lupus disease, development of dysfunctional HDL correlates with indicators of atherosclerosis like plaque and intima-media thickness. SLE patients with nephritis have increased plaque prevalence. We aimed to investigate the relationship between markers of dysfunctional HDL (Pon-1, Apo-A1, Anti-Apo A1) and subclinical atherosclerosis using carotid and femoral Doppler ultrasonography in subgroup of SLE patients with nephritis

Patients and Methods: 68 patients with SLE nephritis (class 4 and 5), 45 non-nephritis SLE patients and 36 healthy volunteers were included in the study. Total 139 participants underwent carotid and femoral Doppler ultrasonography and echocardiography. Serum levels of Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1 were tested using ELISA.

Results: SLE patients with renal and non-renal involvement had both decreased Pon-1 and Apo-A1 and increased Anti-ApoA1 levels compared to healthy controls ($p<0.05$ for all). Biomarkes showed no statistical significance between renal and nonrenal SLE. Patients with nephritis and without had both increased intima-media thickness compared to healthy controls and IMTcorrelated positively with total SLICC score. Biomarker levels had no association with active and inactive disease assessed by SLEDAI.Both SLE groups had statistically significantly more either carotid and/or femoral plaque. Plaque prevalence showed no statistical difference among renal and nonrenal SLE. Renal SLE patients had higher both carotid and femoral plaque than nonrenal SLE patients ($p=0,02$). Comparing renal and nonrenal SLE patients with plaque, Pon-1 activity and Apo-A1 levels were lower and Anti-ApoA1 titer was higher in renal SLE patients both with no statistical significance. Biomarkers demonstrated no diagnostic value in presence of plaque. Age and disease duration were significant variables predicting plaque presence in renal and nonrenal SLE patients ($p<0.001$, $p< 0.05$)

Conclusions: Imaging modalities plays an important role in detecting accelerated subclinical atherosclerosis of SLE. Proinflammatory HDL contributes to a large extent to the pathogenesis of atherosclerosis; therefore, HDL components and antibodies developing against it could provide important data with imaging techniques in longitudinal follow-up.

I.GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), dokularda immün kompleks birikimi ile karakterize, relaps ve remisyonlarla seyreden, multisistemik, kronik otoimmün bir hastalıktır. Lupus hastalığında kardiyovasküler olayların morbidite ve mortalite üzerine etkisi yüksek olup koroner arter hastalığı insidansı SLE hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla geleneksel kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörleri hesaba katıldığında bile 7 kat daha yüksek bulunmuştur (1). Genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık riski belirlemede erkek cinsiyet, ileri yaş, diyabet, sigara, hipertansiyon, LDL kolesterol yüksekliği gibi geleneksel risk faktörleri ön plandadır; ancak ağırlıklı olarak genç kadınlardan oluşan ve geleneksel KVH risk faktörleri açısından düşük-riskli olabilecek SLE hasta grubunda erken başlangıçlı ateroskleroz varlığı mekanizmaları tam aydınlatılamamıştır(2). Normal HDL ve normal LDL düzeylerine sahip SLE hastalarında anlamlı derecede yüksek kardiyovasküler olay sıklığı görülmesi ile bozulmuş anti-inflamatuar aktiviteye sahip disfonksiyonel HDL (d-HDL) varlığının patogenezde yer alabileceği yönünde hipotez oluşturulmuştur (3). Van Lenten ve ark. akut-faz benzeri çevrede HDL fonksiyonunun azaldığı ve HDL ilişkili proteinler olan Apo-A1 ve paraoksonaz (PON) değişimi ile ilişkisi olabileceğini söylemiştir (4). Anti-Apo A1 varlığı SLE hastalarında gösterilmiş ve anti-oksidan enzim olan PON'un azalmış aktivitesiyle ilişkilendirilmiştir (5). Persistan yüksek hastalık aktivitesi olan SLE hastalarında anlamlı yüksek bulunmuş ve erken KVH gelişimi ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür (5). D-HDL varlığı aterosklerozun in vivo belirteçleri (plak varlığı veya intima-media kalınlığı) ile korele görünmektedir. McMahon ve ark. çalışmasında d-HDL varlığı plağı olan hastaların olmayanlara kıyasla daha büyük bir bölümünde saptanmış olup d-HDL varlığı daha önce KVH tanısı olmayan hastalarda bile intima-media kalınlığı artışı ile ilişkili bulunmuştur ve d-HDL varlığının artmış aterosklerotik risk içeren hastaları belirlemede kullanılabileceği öne sürülmüştür (6).

Lupus nefriti (LN), SLE tanılı hastaların yaklaşık % 50'sinde görülen potent tedavilere rağmen birçok hastada kronik böbrek yetersizliği ve son dönem böbrek yetmezliği geliştiği bilinen en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (7). Faurschou ve ark. çalışmalarında biyopsi-kanıtlı lupus nefriti olan hastalarda oldukça yüksek iskemik kalp hastalığı riski saptamıştır. Lupus hastalarında artmış kardiyovasküler hastalığa nefrit varlığının katkısına ilişkin sorulara yönelik yapılan bir çalışmada, çalışmaya alınan 1644 SLE hastasının

1995-2001 yılları arasındaki takip sürecinde 233'ünde nefrit gelişimi saptanmış ve akut miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler mortalite (KVM) riski lupus nefriti olan hastalarda olmayanlara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (8). Aşikar aterosklerotik hastalığı olmayan 78 SLE hastasını içeren prospektif bir çalışmada, bazalde renal hastalık varlığı takip karotis Doppler USG de karotid plak ve yüksek ortalama intima-media kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur (9)

Tüm bu verilere dayanarak çalışmada kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek olduğu gösterilen lupus nefritli hastalarda disfonksiyonel HDL ile ilgili biyobelirteçlerin (Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1) yanı sıra femoral arter Doppler USG'de ve karotis Doppler USG'de ateroskleroz varlığının belirlenmesi, birbiriyle olası ilişkisinin değerlendirilmesi ve uygun non-nefrit SLE hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak incelenmesi planlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. Sistemik Lupus Eritematozus

1. Tanım ve epidemiyoloji

Sistemik lupus eritematosus immun kaskadın farklı kısımlarında oluşan defektlerin heterojen klinik manifestasyonlara yol açtığı kronik multisistemik otoimmun bir hastalıktır. SLE hastalığı bütün yaş grupları ve popülasyonlarda kadınlarda daha sık görülür; hastalığın kadın-erkek görülme oranı reprodüktif çağda 8:1 ve 15:1 aralığında en yüksek olup prepubertal çocuklarda bu oran 4:3 olarak en düşüktür (10). Hastalık seyrinde etnik farklılıklar da söz konusudur: Afro-Amerikan bireylerde beyazlarla karşılaştırıldığında SLE insidansı 5-9, prevalansı 2-3 kat fazladır. Güney Asya, Doğu Asya ve diğer beyaz olmayan gruplarda da yüksek risk tanımlanmıştır. Bu gruplardaki SLE daha ağır hastalık seyri ve daha yüksek hasar ile ilişkilendirilmiştir (11). Avrupa çalışmalarında yıllık insidans oranının her 100.000 kişide 1- 4.9 ve prevalansın her 100.000 kişide 28-97 arasında olduğu gösterilmiştir (12).

2. Etiyoloji ve Patogenez

SLE farklı fenotipik özellikler ve hastalık seyri gösterebilen multisistemik otoimmun bir hastalıktır.

Aile öyküsünde SLE tanısı olması veya ilişkili diğer otoimmun hastalıkların varlığı SLE riskini belirgin arttırır , ancak genetik risk faktörlerinin düşük-orta penetransı ve monozigotik

ikizlerde SLE konkordansının düşük olması SLE'de klinik bulguların ortaya çıkmasında genetik yatkınlığın dışında çevresel faktörlerin önemini ortaya koymaktadır (13).

Geniş epidemiyolojik çalışmalarda SLE başlangıcısında en güçlü spesifik kanıtı olan potansiyel etkenler içerisinde silika maruziyeti, ekzojen östrojenler (oral kontraseptifler ve postmenapozal hormonlar) ve sigara kullanımıdır. Düşük-orta miktarda alkol tüketiminin koruyucu etkilerinden bahsedilmiştir. Diğer potansiyel olarak SLE riskini arttırdığı düşünülen ancak kanıta ihtiyaç duyulan etmenler içerisinde diğer silikat ürünleri, hava kirliliği, pestisidler ve çevresel östrojenler, solvent ürünleri gösterilmektedir. Çeşitli çevresel maruziyetler otoimmun hastalık gelişimi için eşik sınırı düşürerek veya subklinik hastalık varlığında klinik manifestasyonları presipite ederek etki gösterebilmektedir (14).

Genom çalışmalarında (GWAS) çalışmalarında 100'den fazla gen lokusunun SLE ile güçlü ilişkisi tespit edilmiştir ve bu lokusların çoğu diğer immun aracılı hastalıklarda da görülebilmektedir. Tespit edilen lokusların self nükleik asitlerin aberran tanınması, tip 1 interferon yanıtının artışı, defektif immun hücre sinyalizasyonu gibi biyolojik yolaklar üzerinden etkileri mevcuttur ve hastalığa yatkınlık, prognoz tayini, klinik klasifikasyonu, farmakolojik anlamlarına yönelik veriler çoğalmaktadır (15).

SLE fizyopatogenezinde hem doğal hem de kazanılmış immün sistemdeki değişikliklerin rol oynadığı bilinmektedir.

T hücreleri, B hücrelerinin farklılaşmasına ve otoantikor üretimine yardım ederek veya doğrudan dokuda inflamasyonu ve sitotoksisiteyi tetikleyerek SLE patogenezinde kritik bir rol oynar. SLE'de rol oynayan yardımcı T hücreleri, dinamik bir süreçle Th1 ve Th2 hücrelerine ayrılır. Th1 hücreleri makrofaj ve CD8+ T hücrelerinin akvivasyonunda rol alan TNF-α, IL-2, IFN-γ salgılar iken Th2 hücreleri B lenfositlerin aktivasyonu ve antikor üretimini sağlayan IL-4, IL-6 ve IL-10 sekrete eder. Birçok araştırmacı bu iki hücre arasındaki regülasyonun bozulması ile Th1 hipofonksiyonu ve Th2 hiperfonksiyonunun B hücre aşırı aktivasyonuna yol açarak doku hasarı yaptığını savunmaktadır. Ancak SLE kronik seyrinde özellikle lupus nefritinde Th1'nin Th1/Th2 dengesinde ön planda olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. SLE'de rolü olan immun cevabı suprese eden düzenleyici T (Treg) hücreleri ile IL-17, TNF-α, IL-1β, IL-22 ve IFN- γ üreterek inflamasyonu arttıran T helper 17 (TH17) hücreleri son dönemde çalışmalarda yer almıştır. Bazı çalışmalarda SLE patogenezinde Treg hücrelerinde deplesyon, TH17 hücrelerinde artış ve artmış IL-17 varlığı gösterilmiştir (16). SLE'de yol oynayan bir diğer T hücre grubu olan foliküler yardımcı T hücreleri (Tfh) tarafından IL-21 üretilir; bu hücreler foliküler ve germinal merkez B hücrelerinin aktivasyonu, diferansiasyonu ve antikor üretimini indüklerler. Tfh hücrelerinin farelerde aşırı aktivasyonu

hiperaktif germinal merkez, B hücre toleransının bozulması, otoantikor üretimi ve lupus benzeri fenotipin oluşmasına neden olur (17).

B hücreleri immunitenin multipl aşamalarında yer aldığından SLE'de aktif tedavi hedeflerinden biri olarak çalışılmaktadır. B hücreleri antikor üreten hücrelerin prekursörüdür, T hücrelerine otoantikorların sunumununda ve sitokin, kemokin üretimi (IL-10, IL-6, IFNγ, lenfotoksin- α) ile inflamatuar cevapları regüle ederler. Serum otoantikorlarından bağımsız patojenik fonksiyonlarından biri sitokin üretimi ile aktif olarak humoral ve selüler immun cevabı etkilemesidir. Effektör B hücreleri (Be1 ve Be2) Th hücrelerinin feedback regülasyonda çalışır. Farklı B hücre alt grupları ayrı T hücre alt gruplarını indükleyebilir; B1 hücreleri Th1 ve Th17 differansiasyonunu sağlar. B hücreler ayrıca CXCR5+ foliküler yardımcı T hücrelerin germinal merkeze alınmasında ve bu hücrelerin regülasyonunda ICOSL ve OX40L aracılığyla görev alır (17). B hücreleri anti-inflamatuar IL-10 ve TGF-beta gibi sitokinler yoluyla otoimmuniteyi suprese edebilir, ayrıca düzenleyici T hücreleri (Treg) ve/veya effektör T hücreleri inhibe edebilir (18). SLE'de düzenleyici B hücrelerinin otoimmuniteyi baskılama özelliği üzerine çalışmalar devam etmektedir. B hücre aktive edici faktör (BAFF) de B hücrelerine bağlanıp büyümelerini kostimüle eder; T ve B hücrelerinin etkileşiminde rol alır. BAFF aşırı ekspresyonu, B hücre proliferasyonunu arttırır ve self reaktif B hücrelerin yaşama süresini uzatır. Hayvan çalışmalarında SLE erken aşamalarında BANFF artışı gösterilmiştir (16).

Son çalışmalarda SLE hastalarının yarısından fazlasında, periferik kan mononükleer hücrelerinde "IFN-α imzasının" gen ekspresyonu bulunmuştur. Apoptotik debrisin monosit/makrofajlar tarafından ortadan kaldırılmasının bozulması nükleik asik içeren materyalin dendritik hücrelere sunulmasına yol açar. Antijen sunucu hücrelerin endozomlarında endojen nükleik asitler doğal immün sistemde yer alan patern tanıma reseptörlerinden (PRR) biri olan TLR'lere bağlanarak tip 1 IFN ve IFN ile indüklenebilir gen üretimine neden olur. SLE hastalarında TLR-9 ligandı (örneğin CpG), interferon regulatuar faktör (IRF) sinyal yolağıyla dendritik hücreleri (DC) uyarır ve yüksek miktarda Tip 1 IFN üretimine sebep olur. DC'lerin TLR-7 ligandı tarafından aktivasyonu ise IL-1β ve IL-23 ekspresyonunun ve Th-17 farklılaşmasının artması ile sonuçlanır. Histonlardan oluşan peptitler class 2 HLA moleküllerine eklenerek otoreaktif CD4 T hücrelerine sunulur. Tip 1 IFN, antijen sunucu hücrelerin maturasyonunu arttırır ve otoreaktif T hücrelerin self peptitlere toleransının azalmasında bu hücrelerin etkilerini potansiyelize eder. Otoreaktif T hücreler anti nükleer antikor üreten B hücrelerini etkiler ve anti nükleer antikorlar ve nükleer antijenlerden oluşan immun kompleksler dendritik hücrelerin Fc-gamma reseptörleri ile tanınır. Bu yolak ve

TLR'ler aracılığıyla dual sinyalizasyon, tip 1 IFN üretimini arttırarak immun yanıtı güçlendirir. IFN'nin salınımıyla JAK-STAT (Janus kinase –signal transducer activator of transcription: Janus kinaz sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü) sinyal ileti yolağı uyarılması IFN bağımlı genlerin transkripsiyonuna yol açar. Bu sürece "interferon imzası" adı verilmiştir (19).

Doğal immunitenin önemli bileşenlerinden olan nötrofiller stres, infeksiyon ve inflamasyon gibi etmenlere yanıt verirler. Patojenle veya bazı moleküllerle karşılaşarak aktive olmuş nötrofillerde NETosis adı verilen farklı bir hücre ölümü sırasında nötrofil ekstraselüler tuzaklar (NET) ortama salınır. SLE hastalarından elde edilen nötrofillerde artmış apoptoz, fagositozda değişim ve bozulmuş oksidatif metabolizma NEToziste rol almaktadır. Banchereau R. ve arkadaşları pediatrik SLE hastalarında aktif lupus nefritine progresyon döneminde nötrofil transkriptlerinde kademeli artış saptamışlardır. Çalışmalarda SLE hastalarında serumda NET'lerin bozulmuş degredasyonu, tip 1 IFN, TLR7/8 aktivasyonu gibi mediatör ve mekanizmalar aracılığıyla NET salınımında artış gösterilmiştir. NET'ler hastalık patogenezi ve fenotipte rol oynayabilecek biyoaktif proteinler içerirler; IFN sentezi, dendritik hücre aktivasyonu, artmış proinflamatuar cevap, inflamazom uyarılması gibi etkiler gösterirler. SLE'de alevlenme ve organ hasarı, endotel hücre disfonksiyonu ile artmış trombojenik etkiler ve fibrozis patogenezinde etkileri olduğu düşünülmektedir (20)

3. Tanı ve Sınıflandırma

SLE için hastalık sınıflandırılma kriterleri İlk olarak 1971'de Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından geliştirilen, 1982 ve 1997'de revize edilen ACR kriterleridir(21). ACR tanı kriterleri klinik ve immünolojik olmak üzere toplam 11 kriterden oluşur ve toplamda en az 4 kriterin varlığı sınıflandırma için yeterlidir (Tablo 1). 2012 yılında SLICC (The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics Group) çalışma grubu tarafından kliniğe uygulanabilirliğini arttırmak, SLE patogenezi hakkında yeni bilgileri birleştirmek amacıyla ACR kriterleri yenilenmiştir(22). Mukokütanöz ve nöropsikiyatrik bulgular, hipokomplementemi ve yeni antifosfolipid antikorlar kriterlere eklenmiş ve kriterler yeniden tanımlanmıştır. 1982 ve 1997 ACR kriterlerine göre SLICC kriterleri SLE'nin öncelikle bir otoantikor hastalığı olduğunu vurgular, sınıflandırma için en az bir immünolojik kriterin varlığını gerekli kılar ve ANA veya anti dsDNA antikor varlığında histopatolojik olarak kanıtlanmış nefriti SLE ile uyumlu olarak kategorize eder (23). En güncel olarak 2019'da Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) ve ACR'ın desteğiyle yeni ve optimize EULAR/ACR-2019 kriterleri geliştirilmiştir. ANA antikor pozitifliğine (en az 1/80 titrede) sahip olmak

şartıyla; konstitüsyonel, hematolojik, nöropsikiyatrik, mukokutanöz, serozal, iskelet-kas, renal klinik kriterler ile antifosfolipid antikorlar, kompleman seviyeleri ve SLE spesifik antikorlardan (ds-DNA ve anti Sm) oluşan immünolojik kriterler 2 ile 10 arasında skorlanır. En az bir veya daha fazla klinik kriterin sağlanmasıyla toplam skorun 10 ve üzerinde olması SLE sınıflaması için gerekli görülmüştür.(24, 25)

Tablo 1. 1997 ACR SLE Klasifikasyon Kriterleri

1997 ACR SLE KLASİFİKASYON KRİTERLERİ	
Malar Raş	Nazolabial kıvrımların etkilenmediği, malar çıkıntılar üzerinde düz veya kabarık fikse eritem
Fotosensitivite	Hasta anamnezi ya da klinisyen değerlendirilmesi sonucunda güneş ışığına olağandışı reaksiyon olarak tanımlanan deri döküntüsü varlığı
Diskoid Raş	Skuamlı eritemli papül ve plaklar ile karakterize lezyon, iyileşirken atrofik skar bırakabilir
Oral ülser	Klinisyen tarafından gözlenen, çoğunlukla ağrısız oral veya nazofaringeal alanda lokalize ülserasyon
Artrit	İki veya daha fazla periferik eklemi tutan, hassasiyet, şişme veya efüzyon ile karakterize eroziv olmayan artrit
Serözit	a) Plörit- Plöretik ağrı öyküsü / fizik muayenede plevral sürtünme sesi/ görüntülemede plevral efüzyon veya b) Perikardit- EKG bulguları/ fizik muayenede perikardiyal sürtünme sesi/ görüntülemede perikardiyal efüzyon
Renal	500 mg/gün'den fazla sebat eden proteinüri Eğer kantitatif proteinüri bakılamıyorsa 3+ ve daha fazla proteinüri saptanması Hücresel silendirler
Nörolojik	Nöbet veya Psikoz: Neden olabilecek ilaçların veya bilinen metabolik bozuklukların yokluğunda (üremi, ketoasidoz, elektrolit dengesizliğ)
Hematolojik	-Hemolitik anemi (beraberinde Retikülositoz) - 2 veya daha fazla gösterilmiş Lökopeni (<4000/mm3) - 2 veya daha fazla gösterilmiş Lenfopeni (<1500/mm3) -Sebep olabilecek ilaçlar dışlandığı durumda saptanan 2 veya daha fazla gösterilmiş Trombositopeni(<100.000 mm3)

ANA Pozitifliği	İlaç ile indüklenen lupus yokluğunda, herhangi bir zamanda immünofloresan veya eşdeğer bir tahlil ile saptanan anormal bir ANA titresi
İmmünolojik Bulgular	- LE hücresi - Anti ds-DNA pozitifliği - Anti Sm - Pozitif antifosfolipid antikoru: 1. IgG veya IgM tipi antikardiyolipin antikorlarının anormal serum seviyesi VEYA 2. Lupus antikoagülan pozitifliği VEYA 3. En az 6 aydır pozitif olduğu bilinen ve Treponema pallidum immobilizasyon veya floresan treponemal antikor absorpsiyon testi ile doğrulanan sifiliz için yanlış pozitif serolojik test

Tablo 2. SLICC-2012 sınıflandırma kriterleri

KLİNİK KRİTERLER
1.Akut veya subakut kutanöz lupus
Akut kutanöz lupus
-Lupus malar raş
-Büllöz lupus
-SLE varyantı olan Toksik Epidermal Nekrozis
-Makulopapular lupus raş
-Fotosensitif lupus raş (dermatomyozit dışlanmak şartıyla)
Subakut kutanöz lupus
-Endüre olmayan psöriaform ve/veya skar bırakmadan iyileşen annüler poliksitik lezyonlar

2.Kronik kutanöz lupus -Diskoid raş -Hypertrofik (verrüköz) lupus -Lupus paniküliti -Mukozal lupus -Chillblains lupus -Diskoid lupus / liken planus overlap -Lupus eritematozus tumidus
3.Skar bırakmayan alopesi Alopesi areata, demir eksikliği, ilaçlar ve androjenik alopesi gibi diğer sebeplerin yokluğuda saçlarda diffüz incelme ya da kırılganlığında artma
4.Oral veya nazal ülser Behçet hastalığı, infeksiyon (herpesvirus), inflamatuar barsak hastalığı reaktif artrit ve asidik gıdalar gibi diğer sebep olabilecek durumların yokluğunda
5.Artrit -İki veya daha fazla eklemde ağrı ve şişme bulguları veya -Sabahları en az 30 dakika süren sabah tutukluğu ile birlikte iki veya daha fazla eklemde hassasiyet olması
6.Serozit (Plörit, Perikardit) -Bir günden uzun süren tipik plörezi, plevral efüzyon ya da plevral frotman bulguları -Bir günden uzun süren tipik perikardiyal ağrı, perikardiyal efüzyon, perikardiyal frotman ya da EKG ile tespit edilen perikardit (enfeksiyon, üremi, Dressler sendromu gibi diğer nedenlerin yokluğunda).
7.Renal 24 saatlik idrarda veya spot idrar protein / kreatinin oranında 500 mg/gün üzerinde proteinüri saptanması ya da eritrosit silendirleri içeren idrar sedimenti
8.Nörolojik bulgular - Nöbetler - Psikoz - Mononöritis multipleks (primer vaskülit gibi diğer nedenlerin yokluğunda)

- Myelit, periferik veya kranyal nöropati (primer vaskülit, enfeksiyonlar ve diabetes mellitus gibi diğer nedenlerin yokluğunda) - Akut konfüzyonel durum (toksik/metabolik, üremik ve ilaçlara bağlı olaylar gibi diğer nedenlerin yokluğunda).
9.Hemolitik anemi
10.Lökositopeni veya Lenfopeni -Lökosit <4000/mm3 (Felty sendromu, ilaçlar ve portal hipertansiyon gibi diğer sebeplerin yokluğunda) -Lenfosit <1000/mm3 (kortikosteroidler, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi diğer sebeplerin yokluğunda).
11.Trombositopeni Trombosit sayısı <100.000/mm^3 (ilaçlar, portal hipertansiyon ve trombotik trombositopenik purpura gibi diğer sebeplerin yokluğunda).
İMMÜNOLOJİK KRİTERLER
1.ANA pozitifliği
2.Anti-dsDNA pozitifliği
3.Anti-Sm varlığı
4.Antifosfolipid antikorları pozitifliği -Lupus antikoagülanı pozitifliği - RPR yanlış pozitifliği. - Orta/yüksek titrede antikardiyolipin antikorları pozitifliği (IgA, IgG ya da IgM). - Anti-beta-2-glikoprotein-1 pozitifliği (IgA, IgG ya da IgM).
5.Hipokomplementemi Düşük C3, C4 veya CH50.
6.Direkt Coombs testi pozitfliği Otoimmün hemolitik anemi yokluğunda
En az 1 klinik kriter 1 immunolojik kriter dahil olmak üzere 17 kriterden 4'ünün sağlanması ya da ANA ve/veya ds-DNA antikor pozitifliği beraberinde biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefriti SLICC-2012 ye göre Sistemik Lupus Eritematozus olarak sınıflandırmak için gereklidir.

Tablo 3. 2019 EULAR/ACR Sınıflandırma Kriterleri [10]

<table>
<tr><th colspan="4">2019 EULAR/ACR SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ</th></tr>
<tr><td colspan="4">Dahil edilme kriteri: ANA 1/80 pozitifliği

Yok ise SLE olarak sınıflandırmaz

Varsa ek kriterler değerlendirilir.

Ek kriterler:

-Değerlendirilen kriter için SLE’den daha olası bir açıklama varsa bu kriter puanlamaya dahil edilmez.

-Bir kriterin en az bir durumda ortaya çıkması yeterlidir.

-Kriterlerin aynı anda ortaya çıkması gerekmez.

-Her kriter başlığı içinde, sadece en yüksek ağırlıklı kriter toplam puana dahil edilir

-SLE sınıflandırması için en az bir klinik kriter ile 10 ve üstü puan gerekmektedir.</td></tr>
<tr><td>KLİNİK

KRİTERLER</td><td>SKOR</td><td>İMMÜNOLOJİK
KRİTERLER</td><td>SKOR</td></tr>
<tr><td colspan="2">KONSTİTÜSYONEL</td><td colspan="2">ANTİFOSFOLİPİD ANTİKORLAR</td></tr>
<tr><td>Ateş</td><td>2</td><td>LAK, AKL, Anti- β2G1</td><td>2</td></tr>
<tr><td colspan="2">HEMATOLOJİK</td><td colspan="2">KOMPLEMAN</td></tr>
<tr><td>Lökopeni</td><td>3</td><td>Düşük C3 veya C4</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Trombositopeni</td><td>4</td><td>Düşük C3 ve C4</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Hemolitik anemi</td><td>4</td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">SLE-SPESİFİK ANTİKORLAR</td></tr>
<tr><td colspan="2">NÖROPSİKYATRİK</td><td>Anti-dsDNA veya

anti-Sm</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Deliryum</td><td>2</td><td colspan="2" rowspan="8"></td></tr>
<tr><td>Psikoz</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Epilepsi</td><td>5</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">MUKOKUTANÖZ</td></tr>
<tr><td>Skar bırakmayan alopesi</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Oral ülser</td><td>2</td></tr>
</table>

Subakut kutanöz veya diskoid lupus	4	AKL: Antikardiyolipin antikorlar LAK: Lupus antikoagülanı Anti-β2G1: Anti beta 2 glikoprotein-1 antikorları
Akut kutanöz lupus	6	
SEROZAL		
Plevral veya perikardiyal efüzyon	5	
Akut perikardit	6	
İSKELET-KAS		
Eklem tutulumu	6	
RENAL		
Proteinüri> 500 mg /gün	4	
Sınıf II veya V lupus nefriti	8	
Sınıf III veya IV lupus nefriti	10	

4.SLE hastalık aktivasyonu ve değerlendirilmesi

SLE hastalığında hastalık aktivitesi ve derecesini değerlendirebilmek, mevcut verilerle tedaviyi güncellemek ve klinik çalışmalarda objektif verilerle hastalığı gruplandırabilmek için hastalığına özgü farklı aktivite skorlamaları geliştirilmiştir.

Sistemik lupus eritematosus aktivite indeksi (SLEDAI) SLE'de hastalık aktivitesini değerlendirmek için geliştirilmiş ve onaylanmış olan bir klinik indekstir. Klinisyenlerin değerlendirmelerini esas alan bu indeksin kullanımı araştırmalar ve klinik pratikte başarılı olmuştur. SLEDAI skorlamasının 2002 yılında güncelleştirilmiş hali olan ve en çok kullanılan skorlama olan SLEADI-2K skorlamasında hastaların son 28 gün içerisindeki hastalık aktivitesi 9 organ ve sistemi içeren toplam 24 kriter ile değerlendirilir. Alopesi, muköz membran ülserleri, döküntü ve protenüri gibi bulgularda persistan aktif hastalığın değerlendirilmesi sağlanarak skora dahil edilmiştir. Çalışmalarda SLEADI-2K skoru ile mortalite arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir.

Bir diğer hastalık aktivitesi skoru olan BILAG (British Isles Lupus Activity Group) indeksinde ise A kategorisinde sınıflandırılan hastalar çok aktif hastalık grubu (immunsüpresif ajan ihtiyacı ve/veya 20 mg prednisolon ve üzerinde kortikosteroid ihtiyacı), B kategorisinde

olan hastalar orta şiddette hastalık grubu (daha düşük dozlarda kortikosteroid ihtiyacı, topikal kortikosteroid ya da antimalaryal ilaç gereksinimi), C kategorisinde olanlar hafif şiddette hastalık grubunu temsil eder. D kategorisinde olanlarda önceden mevcut hastalık aktivitesinin güncel değerlendirmede bulunmadığı vurgulanır. E kategorisi ise güncel değerlendirmede ya da daha önceden hastalık aktivitesinin olmadığını ifade eder. ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement), SLAM (Systemic Lupus Activity Measure Index) ve SLEADI-SELENA ise SLE hastalık aktivasyonu değerlendirilmesinde kullanılan diğer skorlamalar arasındadır. (26)

Tablo 4. SLEDAI-2K hastalık aktivite skorlaması [11]

BULGU	TANIM	SLEDAI-2K SKORU
Nöbet	Yeni başlangıç. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaç kullanımına bağlı nedenler ile hasara bağlı nöbetler dışlanmalı.	8
Psikoz	Halüsinasyon, tutarsızlık, mantıksız düşünme, garip, disorganize, katatonik davranış. Üremi ve ilaçlara bağlı psikoz dışlanmalı.	8
Organik beyin sendromu	Bozulmuş oryantasyon ve hafıza ile beraber azalmış bilişsel fonksiyon. Bilinç bulanıklığı, odaklanamama, anlamsız konuşma, uykusuzluk veya gün içinde uyuklama, artmış ya da azalmış psikomotor aktivite (Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı olaylar dışlanması şartıyla).	8
Görme bozuklukları	Retinal değişiklikler. Sitoid cisimcikler, retinal hemorajiler, koroidde hemorajiler veya ciddi eksüdasyon, optik nörit, sklerit, episklerit (Hipertansiyon, enfeksiyonlar ve ilaçlara bağlı olarak gelişen olaylar dışlanmak şartıyla).	8
Kraniyal sinir tutulumu	Kraniyal sinirlerde yeni başlangıçlı duyusal veya motor nöropati, lupusa bağlı vertigo	8
Lupus baş ağrısı	Ciddi inatçı baş ağrısı, migrene benzer nitelikte olabilir. Ancak narkotik analjeziklere yanıtsız olmalı.	8
Serebrovasküler olay	Yeni başlangıçlı serebrovasküler olay (Aterosklerotik nedenler dışlanmalı)	8
Vaskülit	Ülserasyon, gangren, hassas parmak nodülü, periungal infarkt, splinter hemoraji, biyopsi veya anjiogram ile kanıtlanmış vaskülit	8
Artrit	İnflamasyon belirtileri (hassasiyet, şişlik, efüzyon) ve ağrının olduğu 2'den fazla eklem	4

Myozit	Kreatin fosfokinaz/aldolaz yüksekliği ile ilişkili proksimal kas zayıflığı, elektromiyogram veya biyopsi ile gösterilmiş miyozit	4
Üriner silendirler	Hem, granüler ya da eritrosit silendirleri.	4
Hematüri	Mikroskobik bakıda yüksek büyütme alanında her alanda 5 ten fazla eritrosit görülmesi. (üriner taş ve enfeksiyonlar dışlanması durumunda)	4
Proteinüri	>0,5 g/gün. Yeni başlamış olabilir ya da proteinüride >0,5 g/gün artış olabilir	4
Pyüri	Mikroskobik bakıda yüksek büyütme alanında her alanda 5 ten fazla lökosit görülmesi (Üriner enfeksiyonların dışlanması durumunda).	4
Raş	İnflamatuar tipte lupus raşı.	2
Alopesi	Anormal, yama tarzında ya da diffüz saç kaybı.	2
Mukozal ülserler	Oral veya nazal ülserler.	2
Plörezi	Klasik ve ciddi plöritik göğüs ağrısı, plevral frotman, plevral efüzyon veya yeni plevral kalınlaşma.	2
Perikardit	Klasik ve ciddi perikardiyal ağrı, frotman, efüzyon veya perikardiyal tutulumun elektrokardiyogram ya da ekokardiyografi ile doğrulanması.	2
Kompleman düşüklüğü	Düşük C3, C4, CH50	2
Anti ds-DNA pozitifliği	Farr yöntemi ile >%25 bağlanma ya da laboratuvar üst sınırını aşan titreler.	2
Ateş	38˚C ve üzeri ateş (Enfeksiyonların dışlanması durumunda)	1
Trombositopeni	Trombosit sayısının 100.000/mm3 den az olması	1
Lökopeni	Lökosit sayısının 3.000/mm3 den az olması (İlaç etkisi dışlanması durumunda)	1

5. SLE hastalık hasarı ve değerlendirilmesi

SLE hastalığında hastalığın seyri sırasında hastalığın kendisi ve tedaviler sonucunda oluşan kümülatif hasarın değerlendirilmesi için 1996 yılında SLICC ve ACR tarafından ortak olarak SLE Hasar İndeksi (SDI) geliştirilmiştir.(27)

Lupus hastalığı başlangıcından itibaren hasar nedeni SLE ilişkili olsun veya olmasın geri dönüşümsüz değişiklik olarak tanımlanan kümülatif hasar skoru, toplamda 12 doku ve organ

sistemi değerlendirilerek hesaplanır. SDI içerisinde yer alan inme ve kardiyovasküler olaylar hariç, kriterlerin tutulum olarak sayılabilmesi için bulguların en az 6 ay boyunca devam etmesi gerekmektedir. SDI hasar skoru ile SLE'ye bağlı mortalite arasında anlamlı korelasyon gösteren çalışmalar mevcuttur.(28, 29)

Tablo 5. SLICC/ACR Hasar İndeksi

TUTULUM ALANI	SKOR
OKÜLER	
Katarakt	0,1
Retinal değişiklik ya da optik atrofi	0,1
NÖROPSİKYATRİK DEĞİŞİKLİKLER	
Kognitif bozukluk veya major psikoz	0,1
Tedavi gerektiren ve 6 aydır süren nöbetler	0,1
Serebrovaskuler olay (1 den fazla ise 2 puan)	0,1,2
Kranial ya da periferal nöropati	0,1
Transvers Myelit	0,1
RENAL	
Glomerüler filtrasyon hızı %50 den az	0,1
3,5 gr/gün den fazla proteinüri	0,1
Son dönem böbrek yetmezliği	0,1
PULMONER	
Pulmoner hipertansiyon	0,1
Pulmoner fibrozis (radyografi ile)	0,1
Büzülmüş akciğer (radyografi ile)	0,1
Plevral fibrozis (radyografi ile)	0,1
Pulmoner infarkt (radyografi ile)	0,1
KARDİYOVASKÜLER	
Angina ya da Koroner arter by pass	0,1
Miyokard infarktüs	0,1
Kardiyomyopati (ventriküler disfonksiyonun gösterilmesiyle)	0,1
Kapak hastalığı (diyastolik ya da 3/6 dan daha fazla oranda sistolik üfürüm)	0,1
Perikardit (6 aydır) ya da perikardiyotektomi	0,1
PERİFERAL VASKÜLER	
Kladikasyon (6 aydır devam eden)	0,1
Minor doku kaybı	0,1
Önemli düzeyde doku kaybı (parmak ya da uzuv kaybı vb) (birden fazla ise 2 puan)	0,1,2
Ülserasyon, ödemle birlikte olan venöz tromboz ya da venöz staz	0,1
GASTROİNTESTİNAL	

Duodenum altından itibaren olan barsak segmentinin ya da dalak, karaciğer, safra kesesinin herhangi bir sebepten infarktı veya rezeksiyonu (birden fazla alan varsa 2 puan)	0,1,2
Mezenterik yetmezlik	0,1
Kronik peritonit	0,1
Üst gastrointestinal sisteme yönelik cerrahi öyküsü ya da striktür	0,1
KAS - İSKELET	
Kas atrofisi ya da güçsüzlük	0,1
Deformitif ya da erozif artrit (avasküler nekroz dışlanması şartıyla)	0,1
Kırıklar ile ya da vertebral çökme ile seyreden osteoporoz	0,1
Avasküler nekroz (birden fazla alanda ise 2 puan)	0,1,2
Osteomyelit	0,1
Tendon rüptürü	0,1
DERİ	
Skar bırakan kronik alopesi	0,1
Skalp ya da pulpa alanları dışında yaygın skar alanları	0,1
Cilt ülserasyonu (trombozun dışlandığı durumlarda en az 6 ay sürmek şartıyla)	0,1
PREMATÜR GONADAL YETMEZLİK (40 yaşından önce başlayan sekonder amenore)	0,1
DİABETES MELLİTUS	0,1
MALİGNİTE (DİSPLAZİ HARİÇ) Birden fazla yer var ise 2 puan	0,1,2

6. Renal tutulum

SLE hastalarının %25-50'si hastalık tanı anında böbrek tutulumuna ilişkin semptom veya bulguları vardır ve yetişkin SLE hastalarının %60 kadarında hastalık seyri sırasında renal bulgular ve semptomlar gelişmektedir (30).

Kohort çalışmalarında LN prevalansının ırk ve etnisiteye göre değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir; özellikle LN prevalansı Afrikan-Amerikan bireylerde (%34-51), Hispanik bireylerde (%31-49), Asya kökenlilerde (%33-82) yüksek olup beyaz ırkta (%14-23) oranında görülmektedir (31).

Lupus nefritinin klinik prezentasyonu ve laboratuvar bulguları değişkenlik gösterebilir; 'sessiz' LN (asemptomatik hastalarda normal idrar analizi, normal renal fonksiyon ve proteinüri yokluğu) ile ağır proteinüri ve nefrotik sendrom (3.5 g/gün protein atılımı) veya akut böbrek hasarı ile sonuçlanabilen akut nefritik sendrom bunlara örnektir. Hastalar en çok hafif proteinüri

ve/veya hematüri ve bazı vakalarda lökositüri ile prezente olurlar. İdrar sedimenti sıklıkla ‘aktif’tir, yani akantositüri ve eritrosit silendirleri mevcuttur. Bazen hastalar, LN'nin ilk belirtisi olarak ilerlemiş KBY veya hipertansiyon ile başvurabilir (32).

LN patogenezinde glomerüler bazal membranda immün komplekslerin birikimi sonucunda oluşan inflamasyon ve inflamasyona bağlı hasar ön plandadır. Biriken kompleksler çoğunlukla IgG yapısında olup IgA ve IgM ile C1q, C4 ve C3 gibi kompleman elemanları da birikebilir. Anti-dsDNA bu komplekslerdeki temel yapıdır, ancak kromatin ve nükleozomlara karşı gelişmiş antikorlar da bulunabilir ve kompleman aktivasyonuna yol açarlar. Anti-C1q antikorları, adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve diğer inflamatuvar mekanizmalar da LN patogenezinde yer almaktadır (33).

SLE’de renal hastalığın en sık sebebi immun kompleks ilişkili glomerulonefrit olmasına rağmen renal hasarda yol alan sadece böbrek biyopsisi ile tanımlanabilecek diğer mekanizmaların varlığını göstermek tedavi yaklaşımını değiştirdiğinden önem taşır. Örnek olarak LN hastalarının %24’ünde görülen trombotik mikroanjiyopati ve yine bu hastaların %1.3’ünde saptanan lupus podositopatisi (nefrotik sendrom ile böbrek biyopsisinde difüz ayaksı çıkıntılarda ayrışma, subendotelyal veya subepitelyal immun deposit yokluğu) verilebilir. İzole tubulointerstisyel nefrit bulusu nadirdir (7).

LN değerlendirmesinde güncel klinik pratikte en sık Uluslararası Nefroloji Derneği (ISN)/Renal Patoloji Derneği (RPS) 2003 sınıflandırması kullanılır (34). Bu sınıflamada sınıf III ve sınıf IV arasında net bir histolojik ayrım olmaması ve bahsedilen tübülointerstisyel lezyonların ve vasküler hasarın dikkate alınmaması gibi sınırlamalar vardır. 2003 ISN/RPS sınıflandırmasına 2018’de yapılan revizyonda mezengial hiperselülarite ve selüler, fibroselüler ve fibröz kresentler için yeni tanımlar mevcut olup 2003 sınıflandırmasında yer alan bazı elementler değiştirilmiştir. ‘Endokapiller proliferasyon’ yerine ‘endokapiller hiperselülarite’ tanımı getirilmiş ve Class 4 LN alt grupları (4-S ve 4-G) segmental ve difüz lezyonların alınan dokudaki alana bağlı olarak ayrımındaki zorluk nedeniyle kaldırılmıştır. 2018 klasifikasyonunda aktivite ve kronisite için kullanılan A ve G yerine aktivite ve kronisite indeksleri prognostik önemleri dikkate alınarak dahil edilmiştir. Bu revizyon güncel olarak halihazırda resmi olarak kabul edilmediğinden 2013 klasifikasyonu klinik pratikte yerini korumaktadır (35).

Lupus nefritinin nonproliferatif formları içerisinde sub-nefrotik düzeyde proteinüri ve normal GFR ile birlikte Class 2 ve 5 LN yer alır ve tedavide genelde renin-anjiyotensin sistem blokajı ile kan basıncı kontrolü ve hidroksiklorokin gibi antimalaryal ilaçlarla immunmodulasyon hedeflenerek konservatif yaklaşılır. LN’nin proliferatif formları (class III,

IV, or III/IV+V) and nefrotik sendromla giden class V LN tedavisinde ise antimalaryal ilaçlar ve renin-anjiyotensin sistemi blokajına ek olarak yüksek doz kortikosteroidler ile kombine sistemik immunsupresif ilaçlar inflamasyon baskılanması ve otoimmunite kontrolü amacıyla kullanılır (33).

Tablo 6. Lupus nefriti ISN/RPS 2003 sınıflandırma sistemi

Sınıf I	**Minimal mezengial proliferatif lupus nefriti** Işık mikroskopisinde normal glomerüller, immünfloresan incelemede mezengial immün birikimler
Sınıf II	**Mezengial proliferatif lupus nefriti** Işık mikroskopisinde yalnızca mezengial hiperselülarite veya matriks ekspansiyonu, immünfloresan incelemede mezengial immün birikimler. Subepitelyal ya da subendotelyal birikimler görülmez.
Sınıf III	**Fokal lupus nefriti** Tüm glomerüllerin < %50'sinde, aktif veya inaktif, segmental veya global, endokapiller ya da ekstrakapiller glomerülonefrit. Tipik olarak fokal subendotelyal immün birikimler eşlik eder. Mezengial değişiklikler görülebilir veya görülmeyebilir.
Sınıf III (A)	Aktif lezyonlar: Fokal proliferatif lupus nefriti.
Sınıf III (A/C)	Aktif ve kronik lezyonlar: Fokal proliferatif ve sklerozan lupus nefriti.
Sınıf III (C)	Glomerüler skarlarla birlikte kronik inaktif lezyonlar: Fokal sklerozan lupus nefriti.
Sınıf IV	**Diffüz lupus nefriti** Tüm glomerüllerin>%50'sinde, aktif veya inaktif, segmental veya global, endokapiller ya da ekstrakapiller glomerülonefrit. Tipik olarak fokal subendotelyal immün birikimler eşlik eder. Mezengial değişiklikler görülebilir veya görülmeyebilir. Glomerüllerin >%50'sinde segmental lezyonlar görüldüğünde IV-S, > %50'sinde global lezyonlar görüldüğünde IV-G olarak adlandırılır.
Sınıf IV-S (A)	Aktif lezyonlar: Diffüz segmental proliferatif lupus nefriti.
Sınıf IV-G (A)	Aktif lezyonlar: Diffüz global proliferatif lupus nefriti.
Sınıf IV-S (A/C)	Aktif ve kronik lezyonlar: Diffüz segmental proliferatif ve sklerozan lupus nefriti.
Sınıf IV-G (A/C)	Aktif ve kronik lezyonlar: Diffüz global proliferatif ve sklerozan lupus nefriti.

Sınıf IV-S (C)	Skarlarla birlikte kronik inaktif lezyonlar: Diffüz segmental sklerozan lupus nefriti.

B. SLE'de ateroskleroz gelişimi

Ateroskleroz en sık görülen KVH arasında olup predispozan faktörler arasında yaygın olarak kabul gören hipertansiyon ve dislipidemi yanında son yıllarda etiyolojinin kompleks olduğu ve immun sistemin patogenezde ve erken hastalık gelişiminde önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Son dönemde kronik otoimmun inflamasyon ve akselere ateroskleroz gelişimi arasında nedensel bağlantıyı destekler nitelikte veriler sunan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda özellikle aterosklerozla ilişkilendirilen otoimmun hastalıklar içerisinde romatoid artrit, antifosfolipid sendrom ve SLE yer almıştır (36).

Genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık riski belirlemede erkek cinsiyet, ileri yaş, diyabet, sigara, hipertansiyon, LDL kolesterol yüksekliği gibi geleneksel risk faktörleri ön plandadır; ancak ağırlıklı olarak genç kadınlardan oluşan ve geleneksel KVH risk faktörleri açısından düşük-riskli olabilecek SLE hasta grubunda erken başlangıçlı ateroskleroz varlığı mekanizmaları tam aydınlatılamamıştır (2).

1. SLE'de ateroskleroz gelişiminde immunitenin rolü

SLE hastalarında ateroskleroz patogenezinde immun sistem önemli bir yere sahiptir ve immun mekanizmalar hastalık sürecinin erken dönemlerinden itibaren ön plandadır(1). SLE-akselere kardiyovasküler hastalık (SAKVH) riski ile önceden bilinen proinflamatuar markerlar (IFN-γ, IL-6, TNF-α, IL-10 ve TGF-β sitokinlerinin artışı) ile ilişkilendirilmiştir (37).

IFN-γ and TNF-α hayvan ve fare modellerinde pro-aterojenik sitokinler olarak bilinmekte iken IL-6'nın tam olarak anti-aterojenik etkileri olup olmadığı belirsizdir. Bir çalışmada IL-6 ile tedavi edilen farelerde ateroskleroz artış göstermiştir (38).

SLE hastalarında serumda IL-10 artışı görülür ve bu sitokinin SLE patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (39). Bir çalışmada, MMF ile tedavi edilen SLE hayvan modelinde atorvastatine kıyasla plak lezyonda CD4+ T hücre infiltrasyonunda azalma, T hücrelerinden azalmış IL-10 sekresyonu yoluyla anlamlı olarak aterosklerotik plakta azalma sağlanmıştır (40). Bu sebeple SLE akselere aterosklerozda IL-10'nın rolüne yönelik ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Jackson ve ark. SLE hastalarında TGF-β aktivasyonunun erken aterosklerozda yerini araştırmışlardır. Daha yüksek intimal media kalınlığı ve LDL seviyesine sahip SLE hastalarında azalmış TGF-β aktivasyonu bulunmuştur (41).

Son çalışmalar proinflamatuar sitokinler ile SAKVH arasında olumlu bağlantı bildirmekle birlikte, hastalık sürecinde rollerini tam değerlendirebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

T hücrelerinin SLE başlangıcı ve gelişiminde major rolleri vardır. SLE hastalarında T hücre fenotipi, normal T hücrelerinden farklı olarak spontan hiperaktif fenotip gösterir ve aktivasyon için daha düşük eşik sınırla birlikte artmış T-B hücre kooperasyonu, B hücreleri tarafından artmış antikor üretimi ve artmış sitokin sekresyonuna yol açar. Bu hücreler antikor aracılı hücre ölümüne dirençlidir ve değişken sinyal mekanizmalarına sahiptir (42). T lenfositlerin iki alt tipi son dönemde lupus ve ateroskleroz çalışmalarında öne çıkmıştır. İlk tip regulatuar T (Treg) hücreleri supressör T hücrelerinin alt grubu olarak otoreaktiviteyi kontrol eden ve immünolojik homeostazisi sağlayan hücrelerdir. Treg disfonksiyonu ve/veya eksikliği insan ve hayvan SLE modellerinde gösterilmiş olup SLE patogenezinde önemli yolaklardan biri olduğu düşünülmüştür (43). Treg hücreleri eksikliği çalışmalarda benzer şekilde artmış aterosklerotik plak varlığı ile ilişkilendirilmiştir (44).

Lupus ve ateroskleroz patogenezinde öne çıkarılan bir diğer T hücre alt tipi T helper 17 (Th17) hücreleridir. Bu hücreler regulatuar CD4+ T helper hücreleri olarak yüksek miktarda pro-inflamatuar sitokin olan IL-17 üretirler. SLE hastaları serumunda artmış IL-17 seviyeleri bulunmuştur ve Th17 hücrelerinin otoimmun hastalık progresyonunda potansiyel rolleri olduğunu gösteren çalışmalar vardır (45). Th17 hücrelerinin ateroskleroz patogenezinde yeri net tanımlanmamıştır. Koroner arter hastalığı olan hastalarda artmış dolaşan IL-17 seviyeleri bulunmuştur ve koroner arterleri infiltre eden T hücreleri tarafından üretilen IL-17 ve IFN-γ'nın vasküler düs kas hücrelerinde pro-inflamatuar cevapları indüklediği düşünülmüştür (46). Buna karşılık olarak, bazı hayvan çalışmalarında IL-17'nin ateroskleroz gelişimini azalttığına yönelik veriler mevcuttır (47). Çalışma sonuçlarındaki uyumsuzluk dikkate alınarak IL-17'nin aterosklerozdaki rolüne yönelik ek çalışmalar gerekmektedir.

B hücreleri de T hücreleri gibi lupus ve ateroskleroz patogenezinin merkezinde yer alır. B hücreleri anti-aterojenik olarak bilinirken son veriler ateroskleroz üzerine B hücreleri etkisinin alt tip ve ürettikleri antikor subtipine bağlı olduğunu öne sürmektedir (48).

Bir diğer çalışmada SLE hastalarının serumunun etkilenmemiş aort intimasına ait vasküler düz kas hücrelerinde lipid birikimine etkisi araştırılmış ve SLE serumu varlığında vasküler düz kas hücrelerinde kolesterol birikimi normal insan serumuyla yapılmış kontrole

göre anlamlı yüksek saptanmıştır (49). Lupus serumundan izole edilen dolaşan immun komplekslerin vasküler düz kas hücreleriyle inkübasyonu intraselüler kolesterol seviyesini belirgin arttırmıştır (49). Lupus serumunun in vitro aterojenik etkisi LDL-DNA içeren immun kompleks varlığı ile ilişkilendirilmiştir (49).

2. SLE'de ateroskleroz gelişiminde HDL metabolizması

SLE'de ateroskleroz gelişiminde HDL metabolizması ana basamaklardan biri olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Ateroskleroz üzerine yapılan çalışmalarda 1979 yılında LDL oksidasyonunun arteryel duvarda hücre hasarı yaptığı ve HDL'nin LDL-ilişkili sitotoksisiteyi engellediği yazılmıştır (50). Genel olarak, total HDL düzeyi ateroskleroz ilişkili olay gelişimi ile ters korele olarak kabul edilmiştir (51). HDL'nin revers kolesterol transportu (periferal dokulardan karaciğere safra yoluyla ekskresyon için) yapması HDL'nin major fonksiyonu olarak kabul edilmiştir. Ancak plazma lipid transportuna işlevine ek olarak lipopolisakkaritleri bağlar, endotel hücre hareketini stimüle eder, endotel hücrelerinden platelet aktive edici faktörün sentezini engeller ve eritrositleri prokoagulan aktiviteden korur (51). HDL endotel hücrelerinde prostasiklin sentezini stimule eder (52). Endotelyal fonksiyonunu nitrik oksit üretimi stimulasyonu yoluyla düzenler, antitrombotik etki gösterir (53). HDL aynı zamanda antioksidan ve antiinflamatuar etkilere sahiptir (54).

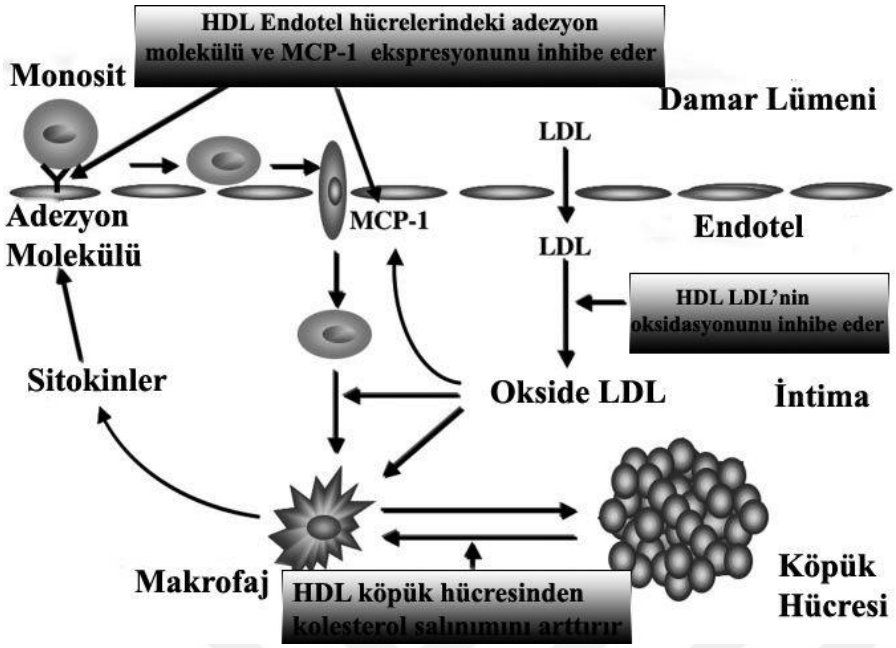
HDL'nin ana proteini, Apo-A1, in vitro ve in vivo ortamda LDL lipid hidroperoksidazları ortadan kaldırabilir. HDL CE-O(O)H (cholesteryl ester hydroperoxidase) selektif olarak karaciğer hücreleri tarafından uzaklaştırılır. Bu sebeple, HDL'nin ana antioksidan/antiinflamatuar fonksiyonları oksidan molekülleri bağlayıp elimine eden bir transport mekanizmasıyla sağlanır. HDL aynı zamanda LDL fosfolipidlerini okside eden lipid peroksidazları yıkan enzimlerin de taşıyıcısıdır. Bu enzimler içerisinde paraoksonaz-1 and paraoksonaz-3 ve glutatyon fosfolipid peroksidaz yer alır (54).

Paraoksonaz (PON), HDL'nin anti-oksidan mekanizmalarından sorumlu en önemli enzimlerden biridir ve üç ana enzimatik subtipi kodlayan gen ailesinin kontrolündedir. 55. pozisyonda (metionin/lösin) ve 192 (arjinin/glutamine) polimorfizmleri enzime değişken aktiviteler kazandırır. PON-1 LDL'nin lipid peroksizasyonunu önlemede efektiftir ve PON-1 eksikliği olan farelerde ateroskleroza yüksek eğilim saptanmıştır. PON-1 aktivitesi lipid düşürücü ilaç kullanımı ile artar ve yaşla beraber azalır. HDL içerisinde PON aktivitesi, anti-inflamatuar özellikler barındıran Apo A-1 tarafından stabilize edilir (55).

Ateroskleroz, arteryel duvarın intima tabakasında T lenfosit ve makrofaj birikimi ve plazmada artmış inflamatuar markerlar ile karakterize kronik inflamatar hastalık olarak kabul edilmektedir. Aterosklerotik plakta biriken makrofajlar kan monositlerinden köken alarak subendotelyal alana göç etmeden endotel hücrelerine yapışır. Arteryel duvar içinde monositler makrofajlara diferensiye olarak çok çeşitli scavenger reseptörleri eksprese ederler ve bunlardan bazıları modifiye edilmiş olan LDL partiküllerini bağlayıp içerisine alır. Böylece aterosklerozda görevli ana hücreler olan köpük hücreleri oluşur. Bu inflamatuar süreçte erken basamaklardan biri monositlerin hasar görmüş veya adhezyon protenleri eksprese edecek şekilde stimüle edilmiş endotel hücrelerine yapışmadır. Shih ve ark. bu sürecin b1 integrinlerin aktivasyonuyla endotel bağlayıcı segment-1'e monositlerin adhezyonuyla başladığını bildirmiştir. Aktive edilmiş endotel hücreleri birçok adhezyon proteini eksprese eder, vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin bunlara örnektir (56). Bu adhezyon moleküllerinin in vivo arterlerin ateroskleroz gelişen bölgelerinde eksprese edildiği bilinmektedir ve koroner arter hastalığı olan insanların plazmasında solubl formda artmış konsantrasyonlarda bulunur (56). Monositler endotel yüzeyinde adhezyon moleküllerine bağlandıktan sonra monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) gibi kemokinler aracılığıyla subendotelyal alanda birikim için uygundur. HDL'nin endotel hücre adhezyon molekülleri ve MCP-1'İ inhibe edici özelliklerinin bulunması bu sebeple potansiyel olarak önem taşır (57).

In vitro çalışmalarda HDL'nin üzerindeki paraoksonaz and platelet aktive edici asetilhidrolaz aktivitesi ile okside LDL'ye yanıt olarak monosit transmigrasyonunu inhibe ettiği ve bu etkinin akut inflamatuar durumlarda azaldığı bildirilmiştir. HDL'nin kolesterol pompası, antioksidan ve antiinflamatuar özellikleri kısmen birbirinden bağımsız olarak çalışmaktadır.

Şekil 1. HDL'nin ateroskleroz gelişimindeki yeri



(Tablo değiştirilerek eklenmiştir. Kaynakı: Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. Circ Res. 2004 Oct 15;95(8):764-72. doi: 10.1161/01.RES.0000146094.59640.13. PMID: 15486323.

3. Disfonskiyonel HDL ile ilgili biyobelirteçler

SLE hastalarında artmış subklinik ateroskleroz varlığı karotis Doppler ultrasonografi incelemesinde plak varlığı ve koroner arterlerde kalsifikasyon varlığı ile ortaya koyulmuştur (58). Geleneksel kardiyak risk faktörleri bu artışın bir kısmını açıklayabilir, ancak bu riskler kontrol edildiğinde dahi 10 kat daha yüksek MI riski tespit edilmiştir (2).

Framingham kohortuna ait veriler incelendiğinde kardiyovasküler olayların %40'dan fazlası normal HDL düzeyine sahip kişilerde görülmüştür ve takiben çalışmalarda normal HDL ve normal LDL düzeylerine sahip SLE hastalarında anlamlı derecede yüksek KVO sıklığı görülmesi ile bozulmuş anti-inflamatuar aktiviteye sahip disfonksiyonel HDL (d-HDL) varlığının patogenezde yer alabileceği yönünde hipotez oluşturulmuştur (59).

Van Lenten ve ark. çalışmalarında akut-faz benzeri çevrede HDL fonksiyonunun azaldığını göstermiştir. Akut faz benzeri çevrede HDL'de yer alan paraoksonazın (PON) ve

platelet aktive edici asetilhidrolazın (PAF-AH) azalması, HDL'nin LDL oksidasyonuna karşı koruyucu etkilerinin kaybı ve artmış monosit adhezyonuna yol açar. Ayrıca HDL'nin Apo A-1 gibi koruyucu komponentlerinin yerini kısmen serum amiloid A ve seruloplazmin gibi pro-oksidan akut faz reaktanları alır. İnflamasyon sırasında lökosit hücreleri tarafından üretilen miyeloperoksidaz ile Apo A-1 kolaylıkla oksidasyona uğrayarak disfonksiyone olabilir. HDL bu çevrede 'anti-inflamatuar' bir molekülden okside-HDL olarak 'pro-inflamatuar' bir moleküle dönüşür (60). Endotel hücrelerinde proinflamatuar genlerden siklooksijenaz-2 ve plasminojen-aktivatör inhibitör-1 ekspresyonunu artırır (61).

Normal HDL'nin d-HDL'ye dönüşümünde anahtar rol olarak görünen inflamasyon varlığı, SLE ve RA gibi kronik inflamatuar durumlarda potansiyel rolünün keşfine yönelik çalışmalara ön ayak olmuştur.

McMahon ve ark. tarafından yapılan çalışmada 54 SLE hastası, 48 RA hastası ve 72 sağlıklı kontrolde serumdaki HDL'nin normal LDL oksidasyonunu engelleme özelliği üzerinden ölçüm yapılarak proinflamatuar HDL seviyeleri belirlenmiştir. Çalışmada SLE hastalarında sağlıklı kontrollere ve RA hastalarına kıyasla anlamlı yüksek proinflamatuar HDL düzeyi saptamıştır. Dokumente klinik ateroskleroz öyküsü olan SLE hastalarında artmış sıklıkta proinflamatuar HDL varlığı saptanmıştır. Bu çalışmada HDL fonksiyonu ile SLE hastalık aktivitesi veya hasar skoru, güncel immunsupresif tedavi, glomerulonefrit varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. 6.ay takipte 14 SLE hastasının 10'unda SELENA-SLEDAİ skoru >2 artmış olup HDL fonksiyon skorundaki değişiklik ile SELENA-SLEDAİ skorundaki değişiklik arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu grupta SLE hastalarının sadece 1'inde HDL antiinflamatuar seviyeden proinflamatuar seviyeye geçmiştir ve hiçbir hastada proinflamatuar seviyedeki HDL antiinflamatuar seviyeye geçmemiştir. HDL fonksiyonu ile güncel prednizolon dozu arasında anlamlı ilişki saptanmış olup prednizolon>7.5mg/gün alan hastalarda HDL fonksiyonu daha proinflamatuar özellikte saptanmıştır. HDL fonksiyonu ile total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid seviyesi, yaş ile anlamlı ilişki saptanmamıştır. HDL fonksiyon kapasitesi serum seviyesinden bağımsızdır. Ölçülen okside LDL seviyesi de proinflamatuar HDL seviyesi ile korele görülmüştür. Çalışmada bozulmuş HDL fonksiyon kapasitesinin SLE hastalarında bir bakıma LDL oksidasyonunda artışa yol açabileceğini öne sürülmüştür. Uzun dönem oksidatif hasar HDL ve LDL'nin okside ürünlerinde artış ile bu ürünlerin eliminasyonunun yapılamamasına, HDL'nin LDL oksidasyonunu önleme özelliğinin kısıtlanmasına neden olur (62).

D-HDL varlığı aterosklerozun in vivo belirteçleri (plak varlığı veya intima-media kalınlığı) ile korele görünmektedir. McMahon ve ark. tarafından yapılan 276 SLE hastasını

içeren bir çalışmada, karotis Doppler incelemesinde plak tespit edilen 45 hasta içerisinde 39 (%86.7) hastada proinflamatuar HDL saptanmıştır. Bu oran plağı olmayan 231 SLE hastasında %40.7 saptanmıştır. Proinflamatuar HDL'ye sahip hastalarda ortalama plak sayısı normal HDL fonksiyonu olanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ortalama intimal-media kalınlığı da benzer olarak anlamlı olarak daha kalın tespit edilmiştir. Aynı çalışmada normal HDL'nin komponentleri olan serumda azalmış Apo-A1 seviyesi ve anti-oksidan enzim olan PON aktivitesi ile karotis Doppler ultrasonografisinde plak varlığı arasında korelasyon saptanmamıştır. Yüksek intimal media kalınlığı azalmış PON aktivitesi ile korele görülmüştür (63).

37 SLE hastası içeren bir çalışmada, PON-1 aktivitesini etkilediği bilinen diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, sigara, kronik böbrek yetmezliği ve statin kullanımı dışlandığında SLE hastalarında anlamlı olarak azalmış PON-1 aktivitesi saptanmıştır ve ateroembolik olay öyküsü olan hastalarda komplikasyonsuz gruba göre aktivite seviyesi daha düşüktür. Azalmış PON-1 aktivitesi ile metabolik parametreler, SLEDAİ skoru, günlük kortikosteroid kullanımı arasında ilişki görülmemiştir ve SLE'de ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (64).

Apo A-1 monositlerin T lenfositler tarafından aktivasyonunu bloke ederek antiinflamatuar etkiler gösterir. Apo A-1 ayrıca PON enziminin stabilizasyonu için önemlidir (65). HDL'ye karşı humoral cevabın önemini vurgulayan çalışmalar mevcut olup Dinu ve ark. 1997 yılında SLE hastalarında spesifik olarak Anti-Apo A-1 varlığını göstermişlerdir ve bu antikor varlığı APL pozitif hastalarda daha sık tespit edilmiştir (66). Takiben 55 SLE hastasını içeren çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek Anti Apo A-1 düzeyi ve düşük PON aktivitesi tespit edilmiştir. PON aktivitesi anti-Apo A-1 titresiyle ters korele olup in vitro olarak da direkt olarak antikorun doz bağımlı şekilde enzim aktivitesini düşürücü etkisi kanıtlanmıştır (65). Bir başka çalışmada 2 yıl boyunca izlenen SLE hastalarında persistan yüksek hastalık aktivitesi olan hasta grubunda bakılan anti-Apo A-1 düzeyi, düşük hastalık aktivitesi olanlara kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Yüksek miktarda Anti-Apo A-1 varlığının KVH açısından anlamı açısından karotis Doppler ultrasonografisi veya koroner BT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (5).

77 SLE hastası ve 50 sağlıklı kontrol içeren bir çalışmada; sekonder APS varlığı, herhangi bir APL pozitifliği, statin kullanımı dışlandığında ölçülen Anti-Apo A1 IgG sağlıklı kontrole göre SLE grubunda daha yüksek bulunmuştur. Ortalama PON aktivitesi yine SLE grubunda anlamlı olarak daha düşük olup anti-Apo A1 IgG titreleriyle negatif korelasyon göstermiştir. Anti-Apo A1 titresindeki artış, PON aktivitesindeki azalma daha yüksek hasar skoru ilişkili

bulunmuştur. BILAG skoruna göre aktif hastalarda inaktif hastalara göre daha yüksek Anti-Apo A-1 titresi, düşük PON aktivitesi saptanmıştır. Anti-Apo A-1 varlığının, SLICC hasar skoru ile ilişkisi düşünüldüğünde klinik anlamı olabilir. PON fonksiyonlarını etkileyerek oksidan/anti-oksidan dengeyi oksidatif stres tarafına değiştiriyor olabilir. SLE hastalarında artmış oksidatif stres göz önüne alındığında bu etkiler kardiyovasüler risk açısından önem taşımaktadır (55). Anti-Apo A-1 IgG antikorları varlığı major kardiyovasküler olayların bağımsız bir prediktörü olarak hem RA hastalarında hem de miyokard infarktüsü öyküsü olanlarda gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 133 RA hastanının longitudinal olarak takip edildiği bir çalışmada, ileride major kardiyovasküler olay geçiren hastalarda bazalde daha yüksek anti-Apo A-1 antikor titresi tespit edilmiştir ve kardiyovasküler riski çoğu geleneksel risk faktörlerinden bağımsız predikte etmiştir. Anti-Apo A1 pozitif hastalarda okside LDL seviyesi de paralel olarak artmış saptanmıştır (67). Anti-Apo A1 üzerine yapılan insan, hayvan ve in vitro çalışmasında Anti-Apo A-1 IgG varlığı artmış aterosklerotik plak hassasiyeti, artmış plak rüptür riski ve dolayısıyla yüksek-risk plak oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmada iki ana mekanizma yoluyla plak hassasiyetinin arttığı bildirilmiştir; artmış plak içi kemoatraktan, MMP-9 salınımı ve kollajen yıkımı, aterosklerotik plak içine kandan nötrofil infiltrasyonunun indüklenmesi. Anti Apo A-1'in aterosklerotik plak stabilizasyonundaki negatif etkisi dikkate alındığında kardiyovasküler olayların artışında aktif bir faktör olarak değerlendirilebilir. Karotis aterosklerotik plak hassasiyetini değerlendirirken risk değerlendirmesi yapılmasında kolay ulaşılabilen öncül bir kan belirteci olarak kullanımı düşünülebilir (68). Sara C. ve ark tarafından yapılan önceden KVH öyküsü olmayan 100 SLE hastasının %36'sında plak tespit edilmiş ve plak oluşumu ile önceden nefrit varlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada hastalarda bakılan anti-ApoA1 ve anti-HDL antikor varlığı ile plak veya intima-media kalınlığı arasında ilişki görülmemiştir (69). SLE hastalarında çalışmalarda gösterilmiş olan serumda Anti-Apo A1 varlığının klinik olarak kardiyovasküler riskler, aterosklerotik plaklarla ilişkisini inceleyen ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 7. Son 20 yılda literatürde yer alan, disfonksiyonel HDL ile ilgili biyobelirteçler olan Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1 üzerine yapılan çalışmalar

Yazar, yıl	Ülke	Değerlendirilen Biyobelirteçler	Hasta Grupları (n)	Bulgular
McMahon ve ark. 2009 (63)	ABD	Apo-A1, Pon-1, proinflamatuar HDL	276 SLE	45 SLE hastasında plak, plak ve yüksek IMT olanda proinflamatuar HDL daha sık Azalmış PON aktivitesi, azalmış Apo-A1 yüksek IMT ilişkili, plak ilişkisiz
Kiss E ve ark. 2007 (64)	Macaristan	Pon-1	37 SLE 30 sağlıklı kontrol	SLE'de azalmış PON-1, yaşla negatif korele, ateroembolik kliniği olanda anlamlı düşük
Batuca J ve ark. 2007 (65)	Portekiz	Anti-ApoA1 düzeyi Pon-1	55 SLE	SLE'de Anti Apo A-1 düzeyi yüksek, PON aktivitesi düşük birbiriyle ters korele
Batuca J ve ark. 2009 (55)	Portekiz	Anti-ApoA1 PON-1	Sekonder APS varlığı, herhangi bir APL pozitifliği, statin kullanımı dışlanarak 77 SLE hastası ve 50 sağlıklı kontrol	SLE'de Anti-ApoA1 daha yüksek, PON aktivitesi daha düşük ve anti-ApoA1 IgG titreleriyle negatif korele Daha yüksek hasar skoru ilişkili BILAG skoruna göre aktif hastalık ilişkili
Vuilleumier N. Ve ark. 2010 (67)	İsviçre	Anti-ApoA1	KVH olmayan 133 RA hastası 9 yıllık izlem	Anti-ApoA1 %50 spesifite ve %90 sensitivite ile major KVH prediktörü
Croca S. ve ark. 2021 (69)	İngiltere	Anti-ApoA1 Anti-HDL	KVH olmayan 100 SLE hastası	Anti-ApoA1 ve anti-HDL antikor varlığı ile plak veya intima-media kalınlığı arasında ilişki yok

4. SLE hastalarında aterosklerotik plak varlığı

Son dönemlerde SLE hastalarında genel prognoz verilerinde iyileşme olmasına rağmen arteriyel vasküler hastalıklar (koroner arter hastalığı, inme, periferik vasküler hastalıklar) morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biri olarak öne çıkmaya devam etmektedir.

SLE hastalarında ateroskleroza bağlı kardiyovasküler hastalık önemli mortalite nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir, 10.000 SLE hastasını içeren geniş çok merkezli bir çalışmada ölümlerin dörtte biri KVH zemininde görülmüştür (70). İlk olarak Urowitz et al. lupus hastalığında bi-modal mortalite paternini dokumente etmiştir; hastalık seyrinde erken dönem ölümler aktif SLE ve böbrek yetmezliği gibi organ hasarına sekonder gelişir iken geç dönem ölümlerin çoğu kardiyovasküler hastalık kaynaklı görülmektedir (71).

İnme sıklığı, SLE hastalarında %2.6-20 olarak bildirilmiştir ve yüksek rekürrens oranına ile SLE olmayan yaş ve cinsiyet bağımlı kişilere kıyasla daha yüksek mortalite ile sonuçlanır (72). Miyokard infarktüsü (MI) riski SLE hastalarında sağlıklılara kıyasla geleneksel Framingham risk faktörleri ile tamamen açıklanamayacak şekilde 7 kata kadar artış gösterebilmektedir (2); bir başka çalışma Framingham verisetine kıyasla yaş aralığı 35-44 olan kadın SLE hastalarıda 50 kat yüksek MI insidansı bildirmiştir (73). Geç yaş tanı, daha uzun hastalık süresi, daha uzun süre kortikosteroid kullanımı, hiperkolesterolemi, postmenapozal durum kardiyovasküler olay geçiren SLE hastalarında geçirmeyenlere oranla daha sık görülmüştür(73) .

Subklinik vasküler lezyonlar ateroskleroz aşikar kliniğe yansımadan çok önce gelişir ve SLE hastalarında lezyonlarda progresyon genel popülasyona göre daha hızlı olur (58).

5. SLE'de karotis ve femoral plakların ultrasonografik değerlendirilmesi

Karotis Doppler ultrasonografi, arteryel duvar kalınlığı ve plak derecesini, subklinik evrelerini değerlendirmede doğru ölçümler sağlayan noninvasiv bir metottur. B-mode ultrasonografi karotis arterlerde intima-media kalınlığı (İMT) ve plak ilişkili parametreleri ölçebilmektedir. Karotis arterlerin değerlendirilmesinde B-mode ultrasonografinin kullanımı erken aterosklerozun diğer yüksek riskli popülasyonlarda (insülin-bağımlı diyabeti olan genç hastalar, ailesel hiperkolesterolemisi olan hastalar ve hipertansif hastalar) tespitinde başarılı olmuştur ve geniş popülasyonlarda aterosklerozla ilişkili risk faktörleri ve prevalansı araştıran epidemiyolojik çalışmalarda kullanımı sürmektedir.

İntima-media kalınlığı aterosklerozun en erken evrelerinde hassas bir belirteçtir ve generalize aterosklerozun göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Asemptomatik karotis hastalığına sahip bireyler koroner arter hastalığı, alt ekstremitelerde arteriyel hastalıklar ve öüm açısından artmış risk altındadır (74).

Mevcut koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferal vasküler hastalık ve total kardiyovasküler hastalığı olanların dahil edildiği geniş bir çalışmada, B-mode ultrasonografi ölçümlerinde bu hastalık gruplarında sağlıklılara kıyasla anlamlı olarak artmış karotid intimal media kalınlığı saptanmıştır (75). Kardiyovasküler hastalığı olmayan 5858 kişinin katıldığı bir çalışmada, ultrasonografi ile ölçülen intima media kalınlığı longitudinal izlemde yeni MI veya inme gelişimi insidansı ile korele saptanmıştır (76).

197 SLE hastası ve benzer kardiyovasküler risklere sahip yaş uyumlu kontrol grubunu içeren bir vaka-kontrol çalışmasında karotis Doppler ultrasonografi incelemesinde plak varlığı hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ve kronik inflamasyonun aterojenik etkilerini destekler şekilde plak varlığı daha uzun hastalık süresi, yüksek hasar skoru ve daha az agresif immunsupresif tedavi ile ilişkilendirilmiştir (4). 1999 yılında Manzi ve ark. tarafından yapılan karotis Doppler USG ile 175 SLE hastasında karotid ateroskleroz prevalansını araştıran çalışmada, hastaların %40'ında en az bir fokal plak ve %20'sinde en az bir büyük plak (damar çapının>%50) veya en az bir orta plak içeren multipl plaklar (damar çapının en az %30-%50) saptanmıştır. SLICC hasar skoru ile hesaplanmış daha yüksek kümülatif hasar skoruna sahip hastalarda plak olasılığı daha yüksektir. SLICC indeksinden kardiyovasküler komponentler çıkarıldığında da bu artmış risk korunmuştur (77).

SLE hastalarında karotis Doppler USG'de aterosklerotik plak progresyonunu değerlendirmek için 217 SLE hastasının prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, takipte hastaların %27'sinde plak progresyonu saptanmıştır ve ortalama intima media kalınlığında 0.011mm/yıl artış gösterilmiştir. SLE hastalarında benzer demografik ve geleneksel kardiyovasküler risklere sahip kontrollere kıyasla akselere plak progresyonu saptanması, B-mode ultrasonografi kullanımının klinik takip ve tedavi sürecinde anlamlı veriler sağlayabileceği düşünülmüştür (58). SLE'de daha önce uzun süreli steroid kullanımı ve yüksek kümülatif steroid dozu karotid plak varlığı ile ilişkilendirilmiş ve SLE hastalarında daha uzun steroid kullanımı İMT'da progresyonla bağlantılı görülmüştür (58). Ancak, daha aktif SLE hastalık varlığı daha yüksek dozda ve sürede steroid kullanımı gerektirebilir ve steroid kullanımı ile kardiyovasküler hastalık arasında direkt etkileşim varlığı tartışmalıdır.

Daha önce kardiyovasküler olay öyküsü olmayan 392 SLE hastasının longitudinal izlendiği çalışmada, çalışma başında bazalde ölçülmüş olan İMT ve karotid plak varlığı takipte

yeni gelişen ağır kardiyovasküler olaylarla anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır ve prediktif değeri SLE hastalarında hipertansiyon, lipid düşürücü tedavi gerektiren hiperlipidemi gibi modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bulunmuştur. Bazalde daha uzun glukokortikoid kullanımı ve ağır kardiyovasküler olay arasında anlamlı ilişki görülmüştür (78).

Femoral plakların da artmış koroner arter hastalığı riski ile ilişkisini inceleyen non-SLE hastalarında yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bir genel popülasyon çalışmasında, femoral arterlerde plak varlığı iskemik kalp hastalığında artmış prevalans ile ilişkilendirilmiştir, inme riski ile korelasyon bulunmamıştır (79). Koroner anjiyografi yapılan hastalar arasında, Lekakis ve ark. tarafından çalışmada femoral arter intima-media kalınlığı koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörü olarak görülmüştür (80). Koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı tespit edilmiş 64 hastanın karotid ve femoral ateroskleroz açısından yapılan ultrasonografisinde koroner arter hastalığı olanlarda karotiste %72, femoral arterlerde %77 oranında aterosklerotik plak görülmüştür ve koroner arterleri normal olanlara göre anlamlı yüksektir. Koroner arter hastalığının güçlü prediktörleri olarak femoral arterler ve karotid arterler aterosklerotik plak açısından taranabilir (81). SLE hastalarından oluşan bir çalışmada, karotis ve femoral arterlerdeki plakların kombine değerlendirilmesi takipte gelişen kardiyovasküler olayları tek vasküler segmentin değerlendirilmesine göre daha iyi predikte ettirmektedir. Karotis ve femoralde birlikte plağı olan hastaların plağı olmayanlara ve sadece karotis veya sadece femoralde plağı olanlara göre risk oranı yüksektir (82). Yüksek riskli hastaların femoral plaklarının değerlendirilmesi anlamlı veriler sağlayabilecektir.

Karotis arterlerde aterosklerotik hastalığın tespit edilmesi ve inme riskinde artış ile ilişkilendirilmiş plak komponentlerinin belirlenmesi serebrovasküler olay gelişimini önlemede kritik yol oynamaktadır. Luminal steroz derecesi karotis aterosklerotik hastalık ağırlığını değerlendirmede en önemli faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir; ancak son çalışmalarda plak yapısı ve komponentlerinin luminal stenozdan bağımsız serebrovasküler olay gelişimine direkt etkileri üzerinde durulmaktadır. Rüptür ve tromboz riski yüksek olan ‘’hassas plak’’ morfolojik özelliklerinin nonivasiv olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan yeni metodlar geliştirilmektedir. Hassas plaklar morfolojik olarak birçok özelliğe sahiptir; ince fibröz başlık ile kolesterol, lipid, köpük hücrelerinden oluşan büyük lipid çekirdek, intraplak hemoraji ve plak içi aktif inflamasyon varlığı bunlara örnektir. Plakta inflamasyon varlığı plağın kırılganlığını artttır, kronik inflamasyon (histolojik olarak makrofajlar ve T lenfosit varlığı) vaso vazorum zayıflaması, plağın konnektif dokusunda yırtılma ve arteryel duvar trombozu gelişiminde rol oynar. Karotis arter plakları farklı komponentlerden oluşur ve bu

komponentlerin oranı bir plaktan ötekine büyük ölçüde değişiklik gösterebilir. Farklı tipteki plakların farklı inme riskleriyle ilişkisi göz önüne alındığında plak komponentlerindeki değişikliklerin tespiti önem taşır.

Ultrasonografide ekojenitenin analizi plak kompozisyonunu yansıtan ana parametredir. Hipoekoik görünen plaklar inflamatuar infiltrasyon ve lipidden zengin olup daha yüksek rüptür riski barındırırken, yüksek ekojenite gösteren plaklar plağı stabilize eden daha çok fibröz doku ve kalsifik komponentler içerir. En sık kullanılan metodlardan biri Geroulakos tarafından modifiye edilmiş olan ve plakları ekojenite seviyesine göre 5 gruba ayıran Gray-Weal kalsifikasyonudur: tip 1 (anekoik, ekojenik fibröz başlık içeren), tip 2 (ağırlıklı olarak anekoik ancak plağın %25'inden daha az ekojenik alanlar barındıran), tip 3 (ağırlıklı olarak hiperekoik ancak plağın %25'inden az anekoik alanlar barındıran), tip 4 (ekojenik ve homojen plak) ve tip 5 (arteryel katmanların derin bölgelerini saklayan akustik gölgelenme alanları içeren kalsifiye plakları yansıtan klasifiye edilmemiş plaklar) olarak tanımlanmıştır (83). Bilgisayarlı tomografide ise karotid plaklar HU dansitesine göre klasifiye edilir: yağlı plak (<60 HU), mikst (60-130 HU) ve kalsifiye (>130 HU) plaklar olarak ayrılmıştır (84). Çalışmalarda yağ içeren plak varlığı artmış inme riski ile ilişkilendirilmiştir, karotis arter plaklarında kalsiyum varlığı koroner arterlerden farklı olarak koruyucu faktör olarak gösterilmiştir (85). Karotis aterom plaklarında kalsiyumun stabilite sağlayarak biyomekanik stres ve plak bütünlüğünün bozulmasına karşı koruyucu etkileri olduğu düşünülmüştür. Ultrasonografide sınıflandırılan tip 1 ve tip 2 plaklar bilgisayarlı tomografi incelemesinde tespit edilen yağlı plaklara benzer, tip 3 ve 4 mikst plaklara ve tip 5 ise kalsifiye plaklara benzerdir (86). Histoloji plak yapısını belirlemede altın standart olmasına rağmen, karşısında B-mod ultrasonografi basit, düşük bütçe gerektiren güvenilir noninvasiv bir yöntem olarak histololojik olarak aterosklerotik lezyonun karakteristiklerine korele olarak plak ekojenitesini değerlendirebilen bir metod olarak ön plana çıkmaktadır. Plak instabilitesi tek vasküler yatağa sınırlı değildir, eş zamanlı olarak farklı arteryel bölgeleri etkileyebilir. Plakların erken noninvasiv olarak değerlendirilerek klasifiye edilmesi yüksek kardiyovasküler risk altındaki hasta gruplarındaki potansiyel riskin belirlenmesi ve önlenmesinde önem taşımaktadır.

6. SLE subgrubu olarak Lupus nefritinde artmış aterosklerotik plak varlığı

Lupus nefriti SLE'de morbidite ve mortalite için major bir risk faktörüdür ve nefriti olan hastaların %10'unda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişir. SDBY gelişimi için Class 4 LN'de risk %44'e kadar çıkabilmektedir. Nefriti olan SLE hastalarında olmayanlara göre

mortalite oranı (6–6.8 vs 2.4) daha yüksektir. Hastalık remisyonu elde edilirse 10 yıllık sağkalım %46'dan %95'e çıkabilmektedir (7).

Çalışmalarda nefrit gelişen SLE hastalarında yüksek kardiyovasküler risk bildirilmiştir. Biyopsi kanıtlı LN olan hastaların longitudinal olarak izlendiği bir çalışmada, nefrit hastalarında hem kısa dönem hem de uzun dönem takipte iskemik kalp hastalığı genel populasyona kıyasla 6.8 kat daha yüksek saptanmıştır. Fokal segmental histopatoloji (Class 3 LN) varlığı kardiyovasküler morbiditeyi anlamlı olarak predikte etmiştir. Bu hastaların kümülatif ilaç dozları, renal remisyon oranları ve nefrit alevlenmelerine ait data çalışmada bulunmamaktadır. Bu SLE nefrit subgrubunda önceki çalışmalarda seçilmemiş SLE hasta grubuna kıyasla anlamlı yüksek kardiyovasküler risk bildirilmiştir. (8).

281 SLE hastası ve yaş-cinsiyet uyumlu kontrol popülasyonda yapılan karotis ultrasonografide, SLE subgrupları değerlendirildiğinde nefriti olanlarda non-nefrit SLE ve kontrol popülasyona göre 2 kat sıklıkta plak varlığı saptanmıştır. Non-nefrit SLE ve kontrol grubunda plak insidansı benzerdir. Çalışmada histopatolojik olarak nefrit sınıfı ile plak varlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Herhangi bir APL antikor pozitfliği de hastalar ve kontroller arasında plak varlığını etkilememiştir (87). Aşikar aterosklerotik hastalığı olmayan 78 SLE hastasını içeren prospektif bir çalışmada, bazalde renal hastalık varlığı takip karotis Doppler USG de karotid plak ve yüksek ortalama intima-media kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur (9).

III. AMAÇLAR

Bu çalışmada kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek olduğu gösterilen lupus nefritli hastalarda disfonksiyonel HDL ile ilgili biyobelirteçlerin (Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1) yanı sıra femoral arter Doppler USG'de ve karotis Doppler USG'de ateroskleroz varlığının belirlenmesi, birbiriyle olası ilişkisinin değerlendirilmesi ve uygun non-nefrit SLE hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak incelenmesi planlanlanmıştır.

IV. HASTALAR VE YÖNTEMLER

A. Hastalar ve Kontrol Grupları

Kesitsel olarak kurgulanan bu tek merkezli çalışma, Ocak 2020 ile Ocak 2022 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirildi. Romatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından SLICC sınıflandırma kriterlerini (22) ve ACR tanı kriterlerini (21) karşılayan biyopsi kanıtlı class 4 ve 5 LN olan toplam 68 hasta çalışmaya dahil edildi. 45 non-nefrit SLE

tanılı hastalar hastalıklı kontrol grubu olarak belirlendi. Diğer kontrol grubuna hasta grubuyla uyumlu, kronik bilinen bir hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu 36 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Gruplara İstanbul Tıp Fakültesi Radyoloji AD'da uzman radyolog tarafından karotis ve femoral arter Doppler ultrasonografi, Kardiyoloji AD'da uzman kardiyolog tarafından ekokardiyografi yapıldı. Karotis ve femoral arter Doppler incelemesi romatoloji poliklinik vizitlerinden sonraki 10 gün içinde yapıldı ve eş zamanlı alınan periferik venöz kan örnekleri santrifüj edilerek -80 derecede saklandı. SLEDAI-2K ile hesaplanan hastalık aktivite skorları kaydedildi. SLEDAI-2K skorunun ≥4 olması 'aktif hastalık', <4 olması 'inaktif hastalık' olarak tanımlandı. Tüm SLE hastalarında son poliklinik vizitindeki bilgiler ışığında SLICC/ACR indeksine göre hasar değerlendirmesi yapıldı.

Hasta grupları seçiminde subklinik ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık taranması hedeflendiği için major kardiyovasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı varlığı dışlama kriteri idi. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri kapsamında hastaların vücut kitle indeksleri, geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü, periferik arteryal hastalık öyküsü, sigara kullanımı (10 paket/yıl üzeri), hipertansiyon varlığı (antihipertansif tedavi alan veya sistolik kan basıncı en az >140mmHg veya diyastolik kan basıncı >90mmHg ölçümü), hiperlipidemi varlığı (en az iki ölçümde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ≥160 mg/dL ve/veya trigliserid ≥175 mg/dL olması veya antihiperlipidemik tedavi kullanımı), diyabetes mellitus varlığı (açlık plazma glukozu ≥126 mg/dL olan veya 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat plazma glukozu ≥200 mg/dL olan veya diyabetik semptomların varlığında rastgele bakılan plazma glukozu ≥200 mg/dL olan veya hemoglobin A1c ≥%6.5 olan veya antidiyabetik tedavi kullanımı) kaydedildi. Karotis ve femoral Doppler incelemesi yapılan tarihe en yakın vizitte, son üç ay içerisindeki HbA1c ve açlık total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyi dikkate alındı. Güncel kullanmakta olduğu kortikosteroid dozu ve kümülatif kortikosteroid dozu kaydedildi. Hastaların SLE'ye eşlik eden revize Sapporo (Sidney) klasifikasyon kriterlerine göre APS tanısı varlığı, aPL pozitifliği (LAK, AKL ve anti- β2GPI IgG/M) verileri incelendi. Hastaların geçirilmiş arteryel ve venöz tromboz öyküsü, obstetrik olay öyküsü, antiagregan ve antikoagulan tedavilerine ait veriler dahil edildi.

Tüm gruplardaki hastaların demografik özellikleri, kümülatif klinik ve laboratuvar verileri, nefritli hastalarda böbrek biyopsileri Romatoloji BD SLE/APS veritabanından çekilerek revize edildi ve kan örnekleme gününe ait klinik, laboratuar ve immünolojik test sonuçları, aynı güne ait hastalık aktiviteleri (SLEDAI-2K), örneklerin alındığı güne ait immünsupresif tedavileri içeren verileri toplandı.

Tüm hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden aydınlatılmış onam alındı (Ek-1). Çalışma İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen standartlara uygun şekilde yürütüldü (88).

B. Serum örneklerinde Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1 çalışılması

Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar ayrıldı; bu süpernatantlar çalışılacağı güne kadar -80°C'de saklandı. Serum Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1) ölçümünde 96 kuyu içeren ticari ELISA kitleri (Human ELISA Kit for Paraoxonase 1, Human ELISA Kit for Apolipoprotein A1, Human ELISA Kit for Anti-Apolipoprotein, Çin) yönergelerine uygun kullanıldı. Serum Pon-1 ölçümünde her kuyuya 50 µl biyotinlenmiş antikor içeren standart diluent eklendi. Örnek kuyularına 40 µl serum örneği ve sonrasında 10 µl anti-Pon-1 antikoru örnek kuyularına, takiben 50 µl streptavidin-HRP de örnek ve standart kuyulara eklendi. 37 derecede 60 dakika inkubasyondan sonra her plak 300 ul yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkandı. Her kuyuya 50 µl substrat solüsyonu eklenerek karanlıkta plak 37 derecede 10 dakika inkübasyonundan sonra 50 µl stop solüsyonu eklendi. Mavi rengin sarıya dönüşü gözlendi ve 10 dakika içerisinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanılarak her bir kuyunun optik yoğunluğu ölçüldü. Okuma yapıldıktan sonra örneklerin Pon-1 düzeyleri ng/ml olarak hesaplandı. Serum Apo-1 ölçümünde her kuyuya 50 µl biyotinlenmiş antikor içeren standart diluent eklendi. Örnek uyularına 40 µl serum örneği ve sonrasında 10 µl anti-Apo-A1 antikoru örnek kuyularına, takiben 50 µl streptavidin-HRP de örnek ve standart kuyulara eklendi. 37 derecede 60 dakika inkubasyondan sonra her plak 300 ul yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkandı. Her kuyuya 50 µl substrat solüsyonu eklenerek karanlıkta plak 37 derecede 10 dakika inkübasyonundan sonra 50 µl stop solüsyonu eklendi. Mavi rengin sarıya dönüşü gözlendi ve 10 dakika içerisinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanılarak her bir kuyunun optik yoğunluğu ölçüldü. Okuma yapıldıktan sonra örneklerin Apo-A1 düzeyleri ug/ml olarak hesaplandı. Serum anti-ApoA1 ölçümünde her kuyuya 50 µl biyotinlenmiş antikor içeren standart diluent eklendi. Örnek kuyularına 40 µl serum örneği ve sonrasında 10 µl anti-ApoA1 antikoru örnek kuyularına, takiben 50 µl streptavidin-HRP de örnek ve standart kuyulara eklendi. 37 derecede 60 dakika inkubasyondan sonra her plak 300 ul yıkama solüsyonu ile 5 defa yıkandı. Her kuyuya 50 µl substrat solüsyonu eklenerek karanlıkta plak 37 derecede 10 dakika inkübasyonundan sonra 50 µl stop solüsyonu eklendi. Mavi rengin sarıya dönüşü gözlendi ve 10 dakika içerisinde 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroplaka okuyucu kullanılarak her bir

kuyunun optik yoğunluğu ölçüldü. Okuma yapıldıktan sonra örneklerin anti-ApoA1 düzeyleri ug/ml olarak hesaplandı.

C. Ultrasonografik değerlendirme

Tüm gruplarda Doppler ultrasonografi deneyimli radyolog tarafından yüksek rezolüsyonlu B-mod 14mHz lineer transdüserli ultrasonografi cihazi (Canon Aplio 500 Platinium; Japonya) kullanılarak supin pozisyonda loş ışıklı odada yapıldı. Prosedürde ortak karotis arter ve ortak femoral arterin intima-media kalınlığı, hem sağ hem sol tarafta mural plak varlığı olmayan lokalizasyonda ölçüldü. Plak varlığı ve plağın natürü, plağın aksiyel ve longutidunal projeksiyonlarda enine kesit alanı kaydedildi. Plak natürü sınıflamasında kalsifik komponent olmaması yumuşak plak, hem kalsifik hem yumuşak doku komponentleri varlığı mikst plak ve pür kalsifik komponentler içeren kalsifik plak olarak tanımlandı. Plak varlığı, daha önce bahsedilen arterlerin duvarlarında yakın vasküler duvar intima-media kalınlığına kıyasla 0.5 mm veya %50'den fazla artmış fokal kalınlaşmalar olarak belirlendi. Arterlerin çapı ve enine kesit alanı ayrıca kaydedildi**.**

Ekokardiyografi standard tekniklere uygun olarak İstanbul Tıp Fakültesi ekokardiyografi laboratuvarında çalışmada yer alan diğer incelemelerle eş zamanlı olarak deneyimli uzman kardiyolog tarafından yapıldı. Ekokardiyografide segmenter duvar hareket kusuru, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu değerlendirildi. Segmenter duvar hareket kusuru, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu<%50, ciddi sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

D. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS (SPSS versiyon 28.0, IBM Corp., Armonk, New York, ABD), grafik çizimleri Graph Pad Prism programları kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro- Wilk testleri ile belirlendi. Sonuçlar normal dağılıma sahip değişkenlerde ortalama ± standart sapma (SS) ile ifade edildi. Devamlı değişkenlerin gruplar arasındaki farkları, dağılım özelliğine göre t testi ya da Mann- Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler ki-kare testleri ile karşılaştırıldı. Biyobelirteç düzeyleri ile klinik ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon analizleri, ilgili biyobelirteç tüm gruplarda normal dağılıma sahipse Pearson, en az bir grupta normal olmayan dağılım gösterdiyse Spearman rho korelasyon katsayıları kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm hasta gruplarında plak varlığında ELISA ile belirlenen biyobelirteçlerin tanısal karar verdirici

özellikleri, alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic, ROC) eğrileri ile hesaplanan eğri altında kalan alan (area under the curve, AUC) yardımıyla belirlendi. Tüm analizler iki yönlüydü ve P ≤0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Plak varlığında çoklu değişkenlerin etkisi lojistik regresyon analizi ile belirlendi.

V. BULGULAR

A. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 68 renal tutulumlu SLE hastası, 45 nonrenal SLE hastası ve 36 sağlıklı gönüllü katıldı. Ortalama yaş renal SLE hastalarında 43,08±9,6, nonrenal SLE hastalarında 41,5±11,05 ve sağlıklı kontrollerde 38,7±10,7 idi. Medyan hastalık süresi 167,4±85,3 ay olan renal SLE hastalarının %94,1'i (n=64), 141,06±98,9 ay olan nonrenal SLE hastalarının %100'ü (n=45), ve sağlıklı kontrol grubunun %91,7'si (n=33) kadındı. Tüm gruplarda kadın cinsiyet oranı ve yaş ortalamaları benzerdi. Renal SLE ve nonrenal SLE hastalarının hastalık süreleri arasında fark yoktu. Renal SLE, nonrenal SLE ve sağlıklı kontrol grubuna ait demografik özellikler Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 8. Grupların demografik verileri

Özellik	Renal SLE (n=68)	Sağlıklı (n=36)	P*	Nonrenal SLE (n=45)	P**	P***
Cinsiyet, kadın, n (%)	64(94,1)	33(91,7)	0,69	45(100)	0,08	0,1
Yaş (ort±SS)	43,08±9,6	38,7±10,7	0,1	41,5±11,05	0,6	0,3
Hastalık süresi, ay (ort±SS)	167,4±85,3	-	-	141,06±98,9	-	0,3

LN:Lupus nefriti SS:Standart Sapma

* Renal SLE vs sağlıklı kontrol karşılaştırması
** Nonrenal SLE vs sağlıklı kontrol
*** Renal SLE vs nonrenal SLE

B. Pon-1, Apo-A1 ve Anti-ApoA1 ELISA ölçümü sonuçları

Renal SLE'de sağlıklı kontrol grubuna göre Pon-1 aktivitesi ve Apo-A1 düzeyi anlamlı derecede düşük (sırasıyla 137,9±117,4 vs 436,3±206,4, p<0.001; 11,3±10,3 vs 37,5±27,2, p<0.001), Anti-ApoA1 düzeyi ise anlamlı derecede yüksek saptandı (4,08±3,8 vs 2,9±1,4, p=0.04) (tablo 10)

Nonrenal SLE ile sağlıklı kontrol Pon-1 aktivitesi (157,6±135,6 vs 436,3±206,4), Apo-A1 düzeyi (12,9±13,2 vs 37,5±27,2), Anti-ApoA1 düzeyi (4,3±3,8 vs 2,9±1,4) arasında anlamlı derece fark saptandı. (sırasıyla p<0,001, p<0,001 ve p=0.02)

Renal SLE ve nonrenal SLE grubu arasında Pon-1 aktivitesi, Apo-A1 düzeyi ve Anti-ApoA1 düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. (sırasıyla p=0,4, p=0,2 ve p=0,8)

Tablo 9. Renal SLE, nonrenal SLE ve sağlıklı kontrol grupları arasında Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1 ELISA sonuçlarının karşılaştırması

Özellik	Renal SLE (n=68)	Nonrenal SLE (n=45)	P*	Sağlıklı (n=36)	P**	P***
Pon-1, (ort±SS)	137,9±117,4	157,6±135,6	0,4	436,3±206,4	<0,001	<0,001
Apo-A1, (ort±SS)	11,3±10,3	12,9±13,2	0,2	37,5±27,2	<0,001	<0,001
Anti-ApoA1, (ort±SS)	4,08±3,8	4,3±3,8	0,8	2,9±1,4	0,04	0,02

* Renal SLE vs nonrenal SLE karşılaştırması
** Renal SLE vs sağlıklı kontrol
*** Nonrenal SLE vs sağlıklı kontrol

C. İntima-media kalınlığı karşılaştırması

Hasta gruplarında renal ve nonrenal SLE hastalarının tümüne, sağlıklı kontrol grubundan ise 26 kişiye görüntüleme yapıldı. Gruplar arasında IMT ölçümü karşılaştırıldığında**,** renal SLE ile sağlıklı kontrol R CCA IMT(0,57±0,15 vs 0,49±0,06), L CCA IMT(0,58±0,16 vs 0,52±0,04), L CFA IMT(0,54±0,17 vs 0,47±0,08) ölçümleri arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,001, p=0,004, p=0,02). Bu üç ölçüm de renal SLE grubunda sağlıklı kontrole göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Nonrenal SLE ve sağlıklı kontrol R CCA IMT (0,58±0,14 VS 0,49±0,06), L CCA IMT (0,58±0,14 vs 0,52±0,04), R CFA IMT (0,55±0,11 vs 0,49±0,05), L CFA IMT (0,58±0,12 vs 0,47±0,08) ölçümleri arasında anlamlı fark belirlendi (sırasıyla p=0,000, p=0,008, p=0,004, p=0,000). Nonrenal SLE grubunda bütün ölçümler sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksekti.

Renal SLE ve nonrenal SLE karşılaştırmasında R CCA IMT, L CCA IMT, R CFA IMT ve L CFA IMT ölçümleri arasında istatiksel anlamlı olarak fark saptanmadı. (sırasıyla p=0,61, p=0,97, p=0,28, p=0,13)

Tablo 10. Gruplarda intima-media kalınlığı

Özellik	Renal SLE (n=68)	Sağlıklı (n= 26)	P*	Nonrenal SLE (n=45)	P**	P***
R CCA IMT (ort±SS)	0,57±0,15	0,49±0,06	0,001	0,58±0,14	0,000	0,61
L CCA IMT (ort±SS)	0,58±0,16	0,52±0,04	0,004	0,58±0,14	0,008	0,97
R CFA IMT (ort±SS)	0,52±0,14	0,49±0,05	0,11	0,55±0,11	0,004	0,28
L CFA IMT (ort±SS)	0,54±0,17	0,47±0,08	0,02	0,58±0,12	0,000	0,13

IMT: intima-media kalınlığı, R CCA: sağ ortak karotis arter, L CCA: sol ortak karotis arter, R CFA: sağ ortak femoral arter, L CFA: sol ortak femoral arter

* Renal SLE vs sağlıklı kontrol karşılaştırması
** Nonrenal SLE vs sağlıklı kontrol
*** Renal SLE vs nonrenal SLE

D. Plak varlığı karşılaştırması

Herhangi bir lokalizasyonda plak, renal SLE grubunda 39 hastada (%57,4), nonrenal SLE grubunda 20 hastada (%44) sağlıklı kontrol grubunda 7 hastada (%26,9) saptandı. Renal SLE'de herhangi bir plak varlığı sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,01). Nonrenal SLE'de sağlıklı kontrole göre herhangi bir plak varlığı yüzdesi daha yüksek olup iki grup arasında istatistiki olarak fark saptanmadı (p=0,2). Renal SLE ve nonrenal SLE gruplarının plak varlığı açısından karşılaştırması renal grupta pozitiflik oranı daha fazla olsa da istatistiksel anlamlılık sergilemedi (p=0,24).

Plaklar lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde; karotis plak, renal SLE grubunda 30 hastada (%44,1), nonrenal SLE grubunda 12 hastada (%26,7), sağlıklı kontrol grubunda 5 hastada (%19,2) saptandı. Renal SLE'de sağlıklı kontrole kıyasla anlamlı derecede yüksek karotis plak mevcuttu (p=0,03). Nonrenal SLE'de plak yüzdesi sağlıklı kontrole göre fazla olup aralarında istatistiki anlamlılık görülmedi (p=0,57). Renal SLE'de karotis plak varlığı nonrenal SLE grubuna göre yüksek olsa da fark istatistiksel anlamlılık sergilemedi (p=0.07)

Femoral plak, renal SLE grubunda 23 hastada (%33,8), nonrenal SLE grubunda 10 hastada (%22,2), sağlıklı kontrol grubunda 5 hastada (%19,2) saptandı. Renal ve nonrenal SLE'de femoral plak yüzdesi sağlıklı kontrole göre yüksek olsa da iki grubun sağlıklılarla karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlılık görülmedi (sırasıyla p=0,2 ve p=1,0). Renal SLE grubunda femoral plak yüzdesi nonrenal SLE grubuna göre yüksekti, ancak istatistiki fark saptanmadı (p=0,2).

Karotis ve femoral plak birlikteliği, renal SLE grubunda 14 hastada (%20,6), nonrenal SLE grubunda 2 hastada (%4,4), sağlıklı kontrol grubunda 3 hastada (%11,5) saptandı. Gruplar arasında renal SLE'de ikili plak varlığı, nonrenal SLE grubuna kıyasla anlamlı anlamlı derecede yüksekti (p=0,02).

Karotis ve femoral plak birlikteliği, renal SLE grubunda 14 hastada (%20,6), nonrenal SLE grubunda 2 hastada (%4,4), sağlıklı kontrol grubunda 3 hastada (%11,5) saptandı. Gruplar arasında renal SLE'de ikili plak varlığı, nonrenal SLE grubuna kıyasla anlamlı anlamlı derecede yüksekti (p=0,02).

Tablo 11. Gruplarda karotis ve femoral plak varlığı

Özellik	Renal SLE (n=68)	Sağlıklı (n= 26)	P*	Nonrenal SLE (n=45)	P**	P***
Herhangi bir plak varlığı, n (%)	39(57,4)	7(26,9)	0,01	20(44,4)	0,2	0,24
Karotis plak varlığı, n (%)	30(44,1)	5(19,2)	0,03	12(26,7)	0,57	0,07
Femoral plak, n (%)	23(33,8)	5(19,2)	0,2	10(22,2)	1.0	0,21
Karotis ve femoral plak, n (%)	14(20,6)	3(11,5)	0,38	2(4,4)	0,34	0,02

* Renal SLE vs sağlıklı kontrol karşılaştırması
** Nonrenal SLE vs sağlıklı kontrol
*** Renal SLE vs nonrenal SLE

Plak karakterleri değerlendirildiğinde; renal SLE'de plak saptanan 39 hastanın %25,6'sında, nonrenal SLE 'de plak saptanan 20 hastanın %45'inde ve sağlıklılarda plak saptanan 7 hastanın %28,6'sında yumuşak plak görüldü. Kalsifik plak oranı ise (plak saptananlar içinde) renal SLE'de %56,4, nonrenal SLE'de %20, sağlıklılarda %42,9 idi. Görüntüleme yapılan ve plak saptanan sağlıklı kontrol sayısı (n=7) düşük olduğundan plak karakterlerinin sıklık karşılaştırmasının gerçeği yansıtmayabileceği dikkate alınmalıdır.

Tablo 12. Gruplar arasında plak karakterleri açısından karşılaştırma

Plak tipi	Renal SLE (plak+, n=39)	Sağlıklı (plak +, n=7)	Nonrenal SLE (plak +, n=20)
Herhangi bir yerde yumuşak plak, n (%)	10(25,6)	2(28,6)	9(45)
Herhangi bir yerde kalsifik plak, n (%)	22(56,4)	3(42,9)	4(20)
Herhangi bir yerde mikst plak, n (%)	15(38,5)	5(71,4)	13(65)

D1. SLE'li hastalarda plak olan ve olmayanların karşılaştırması

Renal ve nonrenal SLE birlikte değerlendirildiğinde, herhangi bir plağı olan 59 hasta ve plağı olmayan 54 hastanın demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş ortalaması plak olanlarda anlamlı yüksek, hastalık süresi plak olanlarda anlamlı olarak daha uzun ve çalışmaya alındıklarında hesaplanan SLICC skoru ortalaması plağı olanlarda anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$ ve $p=0,006$). Kümülatif steroid dozu (gram) plak olanlarda daha yüksek (18,3±11,2 vs 14,7±8,7) olup iki grubun karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Plağı olanlar ile olmayanların BMI ortalamaları benzerdi (26,4±4,4 vs 25,0±4,7, $p=0,1$) Plak saptanan 59 hastanın 10'unda (%16,9) aktif hastalık (SLEDAİ ≥4) saptanırken, plağı olmayanların 7'sinde (%13) aktif hastalık mevcuttu ($p=0,6$).

Tablo 13. Tüm SLE'li (renal ve non-renal) hastalarda plak olan ve olmayanların karşılaştırması

	PLAK (+) n=59	PLAK (-) n=54	P
Yaş, yıl (ort±SS)	47,3±9,7	37,1±7,8	<0,05
Hastalık süresi, ay (ort±SS)	187,9±94	123±75,9	<0,05
Kümülatif steroid dozu, gr (ort±SS)	18,3±11,2	14,7±8,7	0,062
Son vizitte SLICC skoru, (ort±SS)	2,3±1,6	1,6±0,9	0,006
BMI, (ort±SS)	26,4±4,4	25,0±4,7	0,1
Son vizitte SLEDAİ ≥4, aktif, n (%)	10(16,9)	7(13)	0,6

Aterosklerotik risk faktörü olan ve olmayan hastalardaki plak sıklığı karşılaştırıldığında sadece hiperlipidemi varlığında plak sıklığının anlamlı derecede artmış olduğu saptandı. APS varlığı, APLA, sigara, hipertansiyon veya diyabeti olanlarda plak sıklığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (tablo 15)

Tablo 14. Aterosklerotik risk faktörü olan ve olmayan hastalarda plak sıklığının karşılaştırması

	PLAK + N= 59		**P**
Diyabet var/yok, n (%)	7/8 (87,5)	52/105 (49,5)	0,06
Hipertansiyon var/yok, n (%)	30/50 (60)	29/63 (46)	0,18
Sigara var/yok, n (%)	10/23 (43,5)	49/90 (54,4)	0,36
Hiperlipidemi var/yok, n (%)	22/30 (73,3)	37/83 (44,6)	**0,01**
APS var/yok, n (%)	7/11 (63,6)	52/102 (51)	0,53

Herhangi bir aPL pozitifliği var/yok, n (%)	14/29 (48,3)	45/84 (53,6)	0,67
LAK pozitifliği var/yok, n (%)	8/18 (44,4)	51/95 (53,7)	0,6
Anti-aKL IgM pozitifliği var/yok, n (%)	2/4 (50)	57/109 (52,3)	1,0
Anti-aKL IgG pozitifliği var/yok, n (%)	5/9 (55,6)	54/104 (51,9)	1,0
Anti-aβ2GPI IgM pozitifliği var/yok, n (%)	2/2 (100)	57/111 (51,4)	0,49
Anti-aβ2GPI IgG pozitifliği var/yok, n (%)	3/3 (100)	56/110 (50,9)	0,24

D2. SLE'li hastalarda plak varlığı için belirlenen risk faktörlerinin lojistik regresyon analizi

SLE'li hastaların tümünde (renal ve non-renal) herhangi bir plağın görülme ve görülmeme durumunun çeşitli faktörlerden etkilenip etkilenmediği lojistik regresyon ile ortaya konulmuştur. Oluşturulan modelde Nagelkerke R^2 değeri 0.514 ile ortalama bir güçbulunmuştur. Hosmer ve Lemeshow test sonucunda $p>0.05$ olduğundan modelin anlamlı ve kullanılabilir olduğu sonucuna varılmıştır.

Sınıflama tablosuna göre modelin toplam 59 plak görülen hastadan 45'ini doğru belirlediği (%76.3), plak görülmeyen 50 hastadan ise 42'sini doğru tespit ettiği saptanmıştır (%84.0). Modelin genel doğru sınıflama yüzdesi ise %79.8'dir.

Lojistik regresyon modelinin sonucuna göre plak varlığını tahmin etmede rol oynayan değişkenlerin yaş ($p < 0.001$) ve ay cinsinden hastalık süresi ($p < 0.05$) olduğu anlaşılmıştır. Göz önüne alınan diğer değişkenlerin ise plak tahmininde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$). Hem yaş hem de hastalık süresi arttıkça plak görülme olasılığı da artmaktadır. Yaş için her bir birimlik artış plak görülme olasılığını %14.9, hastalık süresinde her bir aylık uzama ise plak görülme olasılığını %1.4 arttırmaktadır.

Tablo 15. SLE'li hastalarda plak varlığını tahmin etmede rol oynayan değişkenlerin lojistik regresyon analizi

Değişken	OR	%95 GA	P
Yaş, yıl	1,149	1,066-1,238	<0,05
SLE hastalık süresi, ay	1,014	1,001-1,027	<0,05
Kümülatif steroid dozu, gr	0,956	0,866-1,054	0,367
SLICC hasar skoru	0,878	0,479-1,608	0,673
Diyabetes mellitus	1,920	0,080-46,172	0,688
Hipertansiyon	0,679	0,196-2,356	0,542
Sigara	0,702	0,181-2,720	0,609
Hiperlipidemi	1,577	0,330-7,536	0,568
APS	0,287	0,011-7,393	0,452
aPL pozitifliği	1,517	0,035-65,390	0,828
LAK pozitifliği	0,315	0,008-11,903	0,533
Anti-aKL IgM pozitifliği	0,089	0,003-3,053	0,180
Anti-aKL IgG pozitifliği	0,322	0,009-10,956	0,529
Antikoagulan kullanımı	8,087	0,588-111,301	0,118
Herhangi bir dozda steroid kullanımı	1,727	0,455-6,552	0,422
Steroid ilişkili hasar varlığı	0,639	0,111-3,690	0,617

E. Radyolojik bulguların ELISA sonuçlarıyla ilişkisi

Plak saptanan renal SLE'li hastalarda (n=39) Pon-1 aktivitesi plağı olan sağlıklı kontrol grubundakilere göre (n=7) anlamlı olarak düşüktü (p=0,02). Anti-ApoA1 düzeyi plağı olan renal SLE'de plağı olan sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak artmış (p=0,04), apo-A1 düzeyi ise belirgin azalmış saptandı (p=0,13).

Plak saptanan nonrenal SLE (n=20) plağı olan sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığında Pon-1 akvititesi nonrenal SLE'de anlamlı olarak azalmış bulundu (p=0,006). Plak + nonrenal SLE'de plak + sağlıklı kontrollere göre Apo-A1 seviyesi daha düşük (p=0,17), anti-ApoA1 düzeyi de daha yüksek saptandı (p=0,15).

Plağı olan renal SLE ile plağı olan nonrenal SLE grubu karşılaştırıldığında, Pon-1 aktivitesi ve Apo-A1 düzeyi istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da renal SLE'de daha düşük bulundu. Anti-ApoA1 düzeyi plak + renal SLE'de daha yüksek titrede bulundu ancak fark istatiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,83).

Tablo 16. Plağı olan renal SLE, nonrenal SLE ve sağlıklı kontrol gruplarda ELISA sonuçlarının karşılaştırılması

ELISA	Renal SLE (plak +, n=39)	Sağlıklı (plak +, n=7)	P*	Nonrenal SLE (plak +, n=20)	P**	P***
Pon-1, (ort±SS)	134,5±115,7	370,4±206,1	0,02	166,6±132,7	0,006	0,34
Apo-A1, (ort±SS)	10,7±8,4	31,2±30,9	0,13	12,9±11,3	0,17	0,39
Anti-ApoA1, (ort±SS)	4,5±4,1	2,9±1,1	0,04	4,3±3,7	0,15	0,83

* Renal SLE vs sağlıklı kontrol karşılaştırması
** Nonrenal SLE vs sağlıklı kontrol
*** Renal SLE vs nonrenal SLE

F. ELISA sonuçlarının İMT ile korelasyonu

Karotis ve femoral Doppler ultrasonografide tespit edilen L CCA IMT, R CCA IMT, L CFA IMT, R CFA IMT ölçümlerinin serum Pon-1, Apo-A1 ve Anti-ApoA1 düzeyleri ile korelasyonunun anlamlı seviyelere ulaşmadığı görüldü.

Tablo 17. Renal ve nonrenal SLE'de Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1 ELISA sonuçlarının İMT ölçümü ile korelasyonu

IMT	Pon-1	Apo-A1	Anti-ApoA1
LCCA IMT	r=0,01 p=0,89	r= -0,05 p=0,5	r= -0,85 p=0,3
R CCA IMT	r=0,095 p=0,3	r=0,025 p=0,7	r= -0,022 p=0,8
L CFA IMT	r=0,185 p=0,05	r=0,026 p=0,7	r= -0,07 p=0,4
R CFA IMT	r=0,16 p=0,09	r=0,1 p=0,2	r= -0,05 p=0,5

G. SLE'de hasar skorunun İMT ile korelasyonu

SLICC hasar skorunun, ultrasonografide ölçülen R CCA IMT (r=0,36, p<0,01), L CCA IMT (r=0,37, p<0,01), R CFA IMT (r=0,2, p=0,005) ve L CFA IMT (r=0,21, p=0,02) değerleriyle pozitif korelasyon gösterdiği izlendi.

Tablo 18. Renal ve nonrenal SLE'de hasar skorunun İMT ile korelasyonu

	R CCA IMT	LCCA IMT	R CFA IMT	L CFA IMT
Hasar skoru	r=0,36 p<0,01	r=0,37 p<0,01	r=0,2 p=0,005	r=0,21 p=0,02

H. SLE'de hasar skorunun ELISA sonuçlarıyla korelasyonu

SLE'de hasar skorunun, Apo-A1, Pon-1 ve anti-ApoA1 düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon sergilemediği belirlendi.

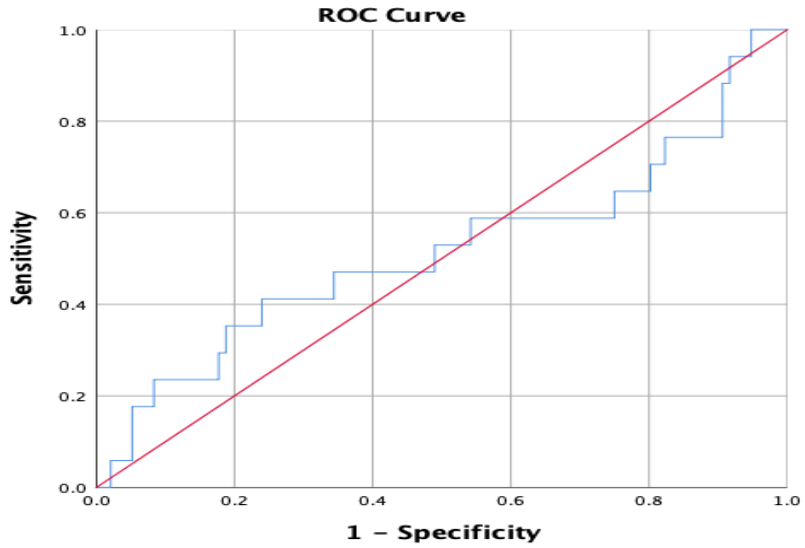
Tablo 19. SLE'de hasar skorunun Pon-1, Apo-A1, Anti-ApoA1 ile korelasyonu

	Pon-1	Apo-A1	Anti-ApoA1
Hasar skoru	r=0,1 p=0,2	r=0,072 p=0,4	r=0,015 p=0,8

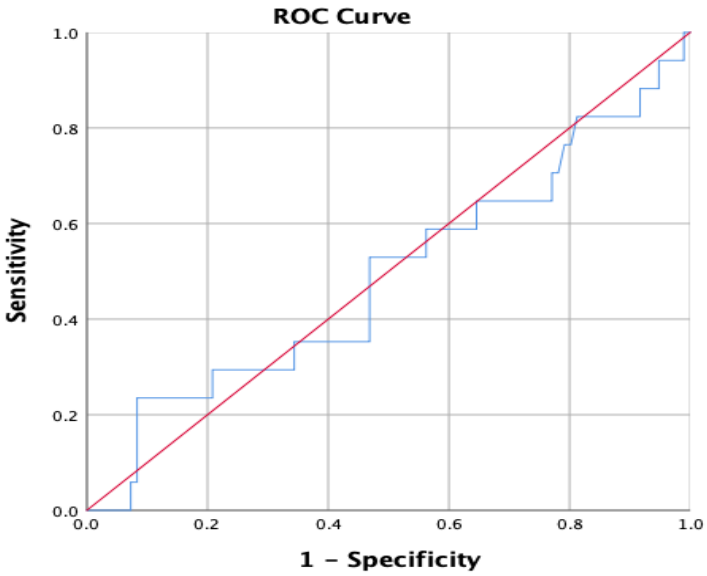
I. İnaktif ve aktif SLE hastaların ayrımında ELISA ile belirlenen biyobelirteçlerin tanısal değeri

AUC serum Pon-1 için 0,5 (% 95 G.A.: 0,3-0,6; p=0,8), Apo-A1 için 0,48 (% 95 G.A.: 0,32-0,64; p=0,8) ve Anti-ApoA1 için 0,485(% 95 G.A.: 0,33-0,63; p=0,8) bulundu. Ki-kare analizleri belirlenen eşik değerlerin aktif SLE hastalarını inaktif hastalardan ayırt etmede başarılı olmadığını gösterdi.

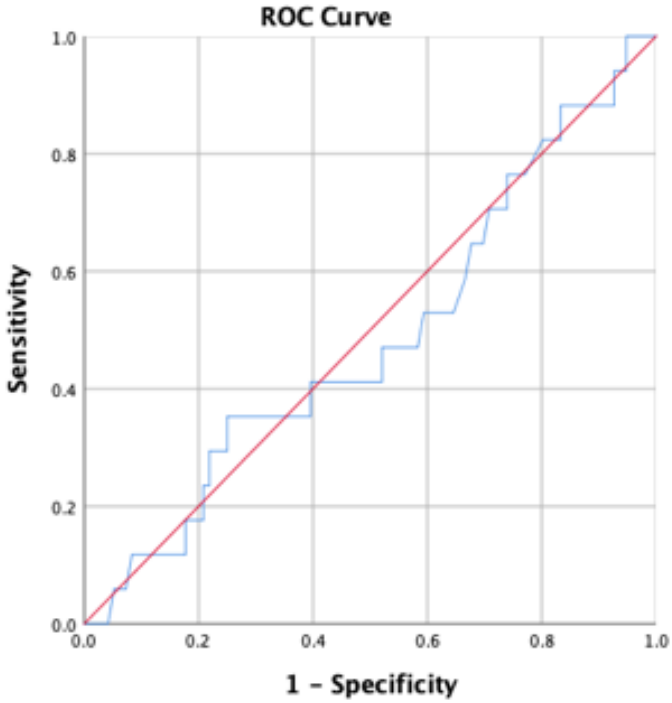
Şekil 2. İnaktif ve aktif SLE hastaların ayrımında Pon-1' in tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi



Şekil 3. İnaktif ve aktif SLE hastaların ayrımında Apo-A1' in tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi



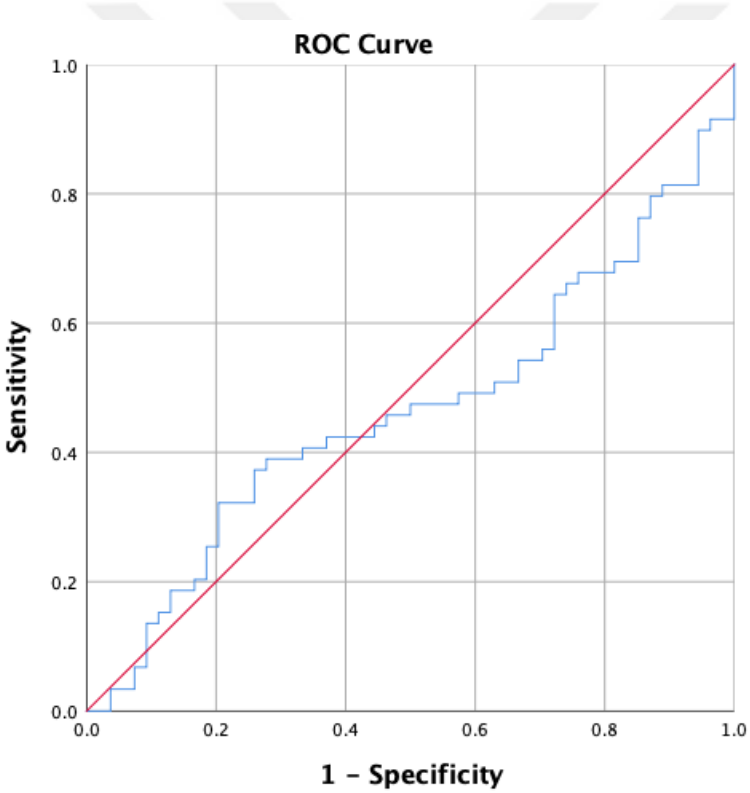
Şekil 4. İnaktif ve aktif SLE hastaların ayrımında Anti-ApoA1' in tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi



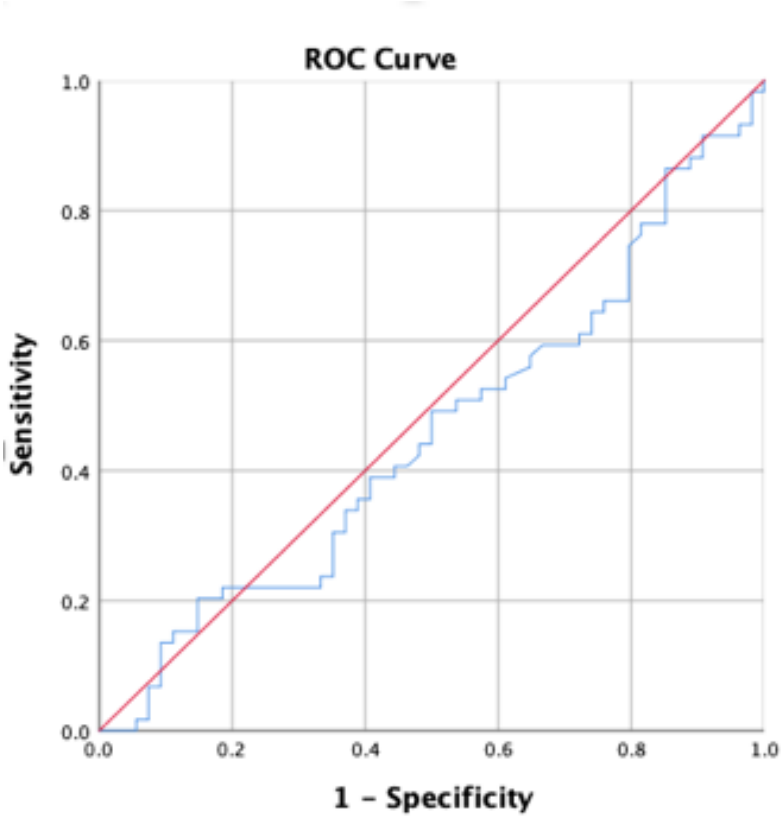
G. Tüm hasta gruplarında plak varlığında ELISA ile belirlenen biyobelirteçlerin tanısal değeri

Plak varlığında, AUC serum Pon-1 için 0,46 (% 95 G.A.: 0,35-0,57; p=0,5), Apo-A1 için 0,45 (% 95 G.A.: 0,35-0,56; p=0,4) ve Anti-ApoA1 için 0,5 (% 95 G.A.: 0,38-0,6; p=0,9) bulundu. Ki-kare analizleri bu eşik değerlerin plak varlığını yokluğundan ayırt etmede başarılı olmadığını gösterdi.

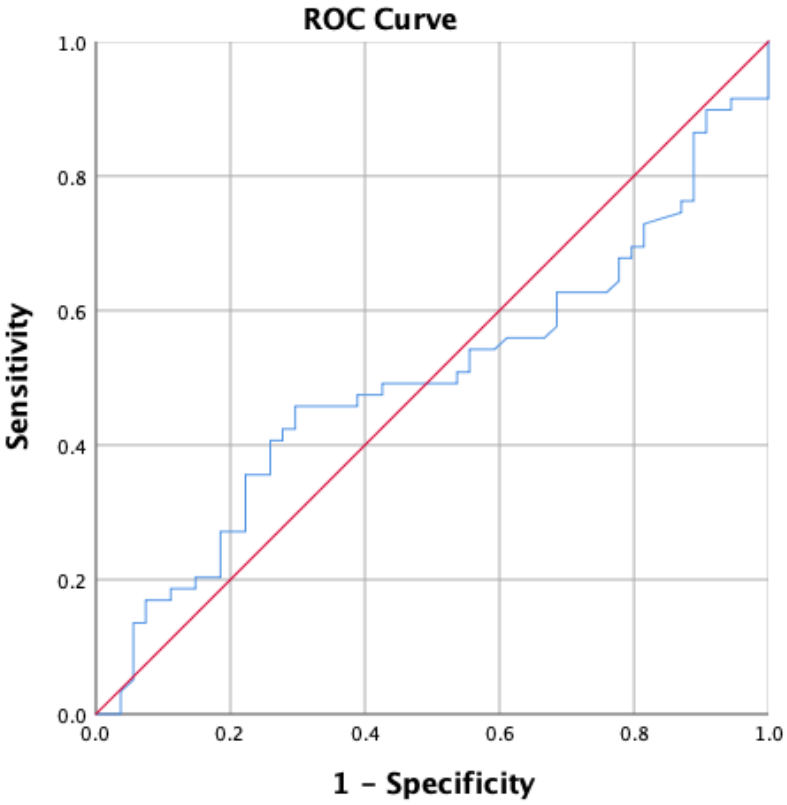
Şekil 5. Plak varlığında Pon-1'in tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi



Şekil 6. Plak varlığında Apo-A1' in tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi



Şekil 7. Plak varlığında Anti-ApoA1' in tanısal değerlerini gösteren ROC eğrisi



VI. TARTIŞMA

Çalışmamızda ISN/RPS lupus nefriti sınıflandırmasına göre class 4 ve 5 SLE nefriti olan, bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan SLE'li hastalarda disfonksiyonel HDL ile ilişkili biyobelirteçlerin (Pon-1, Apo-A1, Anti-Apo A1) subklinik ateroskleroz ile ilişkisinin nonrenal SLE ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Cinsiyet ve yaş ortalamaları bakımından benzer olan gruplar arasında disfonksiyonel HDL ilişkili biyobelirteçlerden olan Pon-1 ve Apo-A1 renal ve nonrenal SLE'de sağlıklılara göre önceki çalışmalardaki bulguları destekler şekilde anlamlı düşük, anti-ApoA1 ise yüksek saptanmıştır (65). Çalışmamızda renal grupta istatiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da Pon-1 ve Apo-A1 seviyeleri nonrenal gruba göre düşük, anti-ApoA1 ise yüksek saptanmıştır.

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada SLE'de Pon-1 aktivitesindeki azalmanın ve anti-Apo A1 titresindeki artışın daha yüksek hasar skoru ilişkili olduğu gösterilmiştir (55). BILAG skoruna göre aktif hastalarda inaktif hastalara göre daha yüksek anti-Apo A1 titresi, düşük PON aktivitesi saptanmıştır (55). Çalışmamızda SLICC hasar skorunun renal ve nonrenal SLE'de

serum Pon-1, Apo-A1 ve anti-ApoA1 düzeyleri ile anlamlı bir ilişki sergilemediği gösterilmiş, ilgili biyobelirteç düzeylerinin örneklemin yapıldığı zamana ilişkin SLEDAİ skoru ile belirlenen aktif ve inaktif SLE hastalarının ayrımında tanısal değerleri bulunmadığı saptanmıştır. Hastalık aktivitesinin persistan yüksek olduğu hastalarda anti-Apo A1 düzeyinin daha yüksek saptandığı çalışmalar mevcuttur (5). Uzun süreli izlemde persiste eden hastalık aktivitesi olan hastalarda belirlenen anti-ApoA1 düzeyi bu konuda daha bilgi verici olacaktır.

Çalışmamızda karotis ve femoral Doppler ultrasonografide ölçülen IMT ortalamaları renal ve non-renal gruplarda benzerken tüm SLE'li hastalarda sağlıklılara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Hastaların İMT ortalamalarının ortalama hasar skoru ile pozitif korelasyon sergilediği ancak kesitsel serum Pon-1, Apo-A1 ve anti-ApoA1 ortalama düzeyleri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Yakın dönemde yapılan kardiyovasküler olay öyküsü olmayan 392 SLE'li hastanın longitudinal izlendiği çalışmada, IMT ölçümünün takipte yeni gelişen ağır kardiyovasküler olaylar için prediktif değeri geleneksel modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız yüksek bulunmuştur (80).

Thompson T. ve ark tarafından yapılan çalışmada gösterilen SLE hastalarında subklinik ateroskleroz varlığını gösteren artmış plak prevalansına paralel olarak çalışmamızda hasta grubunda sağlıklılardan anlamlı yüksek oranda karotis ve/veya femoral plak varlığı belirlenmiştir (58). SLE hastalarından oluşan diğer bir çalışmada, karotis ve femoral arterlerdeki plakların kombine değerlendirilmesinin takipte gelişen kardiyovasküler olayları tek vasküler segmentin değerlendirilmesine göre daha iyi öngördürdüğü, karotis ve femoralde birlikte plağı olan hastaların plağı olmayanlara ve sadece karotis veya sadece femoralde plağı olanlara göre risk oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (82). Çalışmamızda renal SLE'de nonrenal ve sağlıklı kontrole göre daha yüksek oranda karotis ve femoral plak birlikteliğini tespit edilmiştir. Konvansiyonel ve hastalıkla ilgili risk faktörlerini dikkate alarak yaptığımız çoklu analizde ileri yaş ve uzun hastalık süresinin plak gelişimi için risk oluşturduğu belirlenmiştir.

Kesitsel verilerden ulaştığımız bulgular uzun süreli takipte özellikle hasar skoru yüksek ileri yaş hastalarda yüksek IMT ölçümlerinin kardiyovasküler risk açısından anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

Sara C. ve arkadaşlarının çalışmasında plak oluşumu ile nefrit varlığı arasında ilişki saptanmamıştır (69). Aterosklerotik hastalığı olmayan 78 SLE hastasını içeren diğer bir prospektif çalışmada, buna zıt olarak bazalde renal hastalık varlığının yüksek karotid plak sıklığı ve yüksek ortalama intima-media kalınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(9).

Çalışmamızda nefriti olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek oranda plak varlığı tespit edilmiş olsa da nefriti olmayanlara göre fark anlamlı bulunmamıştır.

McMahon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, plak saptanan ve yüksek IMT ölçülen SLE'li hastalarda proinflamatuar HDL sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir. Azalmış PON aktivitesi ve Apo-A1 düzeyleri yüksek IMT ile ilişkili bulunmuş ancak plak varlığı ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (3). Çalışmamızda renal ve nonrenal SLE'de plak varlığında yokluğuna göre Pon-1, Apo-A1 seviyesi daha düşük, anti-ApoA1 titresi daha yüksek saptanmıştır. Önceki çalışmalara paralel olarak plak varlığı için bu biyobelirteçler tanısal açıdan anlamlı bulunmamıştır. Biyobelirteçlerin ölçümlerinde HDL komponentlerinden Pon-1'in yaşla birlikte azalması, diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, sigara kullanımından etkilenmesi, aPL antikorları ile Apo-A1 arasındaki etkileşim ve anti-ApoA1 oluşumu, örneklerin saklama koşullarında fonksiyonunun etkilenmesi gibi faktörlerin rol oynayabileceği dikkate alınmalıdır.

Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 133 RA hastanının longitudinal olarak takip edildiği bir çalışmada, takipte major kardiyovasküler olay geçiren hastalarda bazalde daha yüksek anti-Apo A1 titresi tespit edilmiş ve kardiyovasküler riski çoğu geleneksel risk faktörlerinden bağımsız predikte edebildiği gösterilmiştir (67). Anti-ApoA1 IgG varlığı artmış aterosklerotik plak hassasiyeti, artmış plak rüptür riski ve dolayısıyla yüksek risk plak oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (68). Çalışmamızda SLE hasta grubuna daha önce geçirilmiş major kardiyovasküler olayı olmayan hastalar dahil edilmiş olup sağlıklılara göre anlamlı yüksek anti-ApoA1 saptanmış olması, özellikle plak varlığında yüksek riskli plak oluşumuna katkısı sebebiyle bu hastaların kardiyovasküler olay açıdan daha yakın takip edilmesi açısından uyarıcı olabilir. Ancak uzun dönem takip daha sağlıklı yorum yapılmasına olanak sağlayacaktır.

VII. SONUÇ

SLE'de artmış akserele subklinik ateroskleroz varlığının erken tespit edilmesinde görüntüleme önemli yere sahiptir. Proinflamatuar HDL'nin aterosklerozda rolü düşünüldüğünde, HDL komponentleri ve onlara yönelik gelişen antikorlar görüntüleme bulguları eşliğinde longitudinal izlemde anlamlı olabilir.

VIII. KAYNAKLAR

1. Wade NS, Major AS. The problem of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: insights into a complex co-morbidity. Thrombosis and haemostasis. 2011;106(11):849-57.

2. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, Berger RD, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 2001;44(10):2331-7.

3. Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Sammaritano L, et al. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2007;56(10):3412-9.

4. Roman MJ, Shanker B-A, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. New England Journal of Medicine. 2003;349(25):2399-406.

5. O'Neill SG, Giles I, Lambrianides A, Manson J, D'Cruz D, Schrieber L, et al. Antibodies to apolipoprotein A-I, high-density lipoprotein, and C-reactive protein are associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 2010;62(3):845-54.

6. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2004;50(1):151-9.

7. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2017;12(5):825-35.

8. Faurschou M, Mellemkjaer L, Starklint H, Kamper A-L, Tarp U, Voss A, et al. High risk of ischemic heart disease in patients with lupus nephritis. The Journal of rheumatology. 2011;38(11):2400-5.

9. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari P, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Annals of the rheumatic diseases. 2003;62(11):1071-7.

10. Danchenko N, Satia J, Anthony M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. Lupus. 2006;15(5):308-18.

11. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. Rheumatology 56: i67–i77. 2017.

12. Rees F, Doherty M, Grainge M, Davenport G, Lanyon P, Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999–2012. Annals of the rheumatic diseases. 2016;75(1):136-41.

13. Deafen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1992;35(3):311-8.

14. Parks CG, Santos AdSE, Barbhaiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. Best practice & research Clinical rheumatology. 2017;31(3):306-20.

15. Deng Y, Tsao BP. Updates in lupus genetics. Current rheumatology reports. 2017;19(11):1-13.

16. Pan L, Lu M-P, Wang J-H, Xu M, Yang S-R. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. World Journal of Pediatrics. 2020;16(1):19-30.

17. Marian V, Anolik JH. Treatment targets in systemic lupus erythematosus: biology and clinical perspective. Arthritis research & therapy. 2012;14(4):1-8.

18. Horwitz DA. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: past, present and future. Arthritis research & therapy. 2008;10(6):1-9.

19. Lauwerys BR, Ducreux J, Houssiau FA. Type I interferon blockade in systemic lupus erythematosus: where do we stand? Rheumatology. 2014;53(8):1369-76.

20. Frangou E, Vassilopoulos D, Boletis J, Boumpas DT. An emerging role of neutrophils and NETosis in chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus (SLE) and ANCA-associated vasculitides (AAV): Implications for the pathogenesis and treatment. Autoimmunity reviews. 2019;18(8):751-60.

21. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 1982;25(11):1271-7.

22. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 2012;64(8):2677-86.

23. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 2012;64(8):2677-86.

24. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2019;49(3):S14-S7.

25. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis & Rheumatology. 2019;71(9):1400-12.

26. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles lupus assessment group (BILAG 2004), European consensus lupus activity measurements (ECLAM), systemic lupus activity measure, revised (SLAM-R), systemic lupus activity questionnaire for population studies (SLAQ), systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 (SLEDAI-2K), and systemic lupus international collaborating Clinics/American College of rheumatology damage index (SDI). Arthritis care & research. 2011;63(0 11).

27. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Sanchez-Guerrero J, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus.

Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1996;39(3):363-9.

28. Rahman P, Gladman D, Urowitz M, Hallett D, Tam L. Early damage as measured by the SLICC/ACR damage index is a predictor of mortality in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2001;10(2):93-6.

29. Nived O, Jönsen A, Bengtsson AA, Bengtsson C, Sturfelt G. High predictive value of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for survival in systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 2002;29(7):1398-400.

30. Anders H-J, Ramesh S, Ming-hui Z, Ioannis P, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis (Primer). Nature Reviews: Disease Primers. 2020;6(1).

31. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. The American journal of medicine. 2002;112(9):726-9.

32. Anders H-J, Saxena R, Zhao M-h, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. Nature reviews Disease primers. 2020;6(1):1-25.

33. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. American Journal of Kidney Diseases. 2020;76(2):265-81.

34. Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney international. 2004;65(2):521-30.

35. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. Kidney international. 2018;93(4):789-96.

36. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2010;30(5):1014-26.

37. Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Shintani A, Stanley E, Raggi P, et al. Increased concentration of proatherogenic inflammatory cytokines in systemic lupus erythematosus: relationship to cardiovascular risk factors. The Journal of rheumatology. 2006;33(3):539-45.

38. Huber S, Sakkinen P, Conze D, Hardin N, Tracy R. Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1999;19(10):2364-7.

39. Houssiau F, Lefebvre C, Vanden Berghe M, Lambert M, Devogelaer J-P, Renauld J-C. Serum interleukin 10 titers in systemic lupus erythematosus reflect disease activity. lupus. 1995;4(5):393-5.

40. van Leuven SI, Mendez-Fernandez YV, Wilhelm AJ, Wade NS, Gabriel CL, Kastelein JJ, et al. Mycophenolate mofetil but not atorvastatin attenuates atherosclerosis in lupus-prone LDLr−/− mice. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(3):408-14.

41. Jackson M, Ahmad Y, Bruce IN, Coupes B, Brenchley PE. Activation of transforming growth factor-β1and early atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis research & therapy. 2006;8(3):1-7.

42. La Cava A. Lupus and T cells. Lupus. 2009;18(3):196-201.

43. Valencia X, Yarboro C, Illei G, Lipsky PE. Deficient CD4+ CD25high T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. The Journal of Immunology. 2007;178(4):2579-88.

44. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, Robertson A-KL, Gourdy P, Zoll J, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. Nature medicine. 2006;12(2):178-80.

45. Wong CK, Lit LCW, Tam LS, Li EKM, Wong PTY, Lam CWK. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. Clinical immunology. 2008;127(3):385-93.

46. Eid RE, Rao DA, Zhou J, Lo S-fL, Ranjbaran H, Gallo A, et al. Interleukin-17 and interferon-γ are produced concomitantly by human coronary artery–infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. Circulation. 2009;119(10):1424-32.

47. Cheng X, Taleb S, Wang J, Tang T-T, Chen J, Gao X-L, et al. Inhibition of IL-17A in atherosclerosis. Atherosclerosis. 2011;215(2):471-4.

48. Kyaw T, Tay C, Khan A, Dumouchel V, Cao A, To K, et al. Conventional B2 B cell depletion ameliorates whereas its adoptive transfer aggravates atherosclerosis. The Journal of Immunology. 2010;185(7):4410-9.

49. Kabakov A, Tertov V, Saenko V, Poverenny A, Orekhov A. The atherogenic effect of lupus sera: systemic lupus erythematosus-derived immune complexes stimulate the accumulation of cholesterol in cultured smooth muscle cells from human aorta. Clinical immunology and immunopathology. 1992;63(3):214-20.

50. Hessler JR, Robertson Jr AL, Chisolm III GM. LDL-induced cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cells in culture. Atherosclerosis. 1979;32(3):213-29.

51. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fogelman AM. Mechanisms of disease: proatherogenic HDL—an evolving field. Nature clinical practice Endocrinology & metabolism. 2006;2(9):504-11.

52. Yui Y, Aoyama T, Morishita H, Takahashi M, Takatsu Y, Kawai C. Serum prostacyclin stabilizing factor is identical to apolipoprotein AI (Apo AI). A novel function of Apo AI. The Journal of clinical investigation. 1988;82(3):803-7.

53. O'Connell BJ, Genest Jr J. High-density lipoproteins and endothelial function. Circulation. 2001;104(16):1978-83.

54. Barter PJ, Nicholls S, Rye K-A, Anantharamaiah G, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. Circulation research. 2004;95(8):764-72.

55. Batuca J, Ames P, Amaral M, Favas C, Isenberg D, Delgado Alves J. Anti-atherogenic and anti-inflammatory properties of high-density lipoprotein are affected by specific antibodies in systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2009;48(1):26-31.

56. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2003;170(2):191-203.

57. Barter PJ, Baker PW, Rye K-A. Effect of high-density lipoproteins on the expression of adhesion molecules in endothelial cells. Current Opinion in Lipidology. 2002;13(3):285-8.

58. Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Kao A, Fitzgerald SG, Shook B, et al. Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2008;58(3):835-42.

59. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. Jama. 1986;256(20):2835-8.

60. Van Lenten B, Hama S, De Beer F, Stafforini D, McIntyre T, Prescott S, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. The Journal of clinical investigation. 1995;96(6):2758-67.

61. Callegari E, Norata GD, Inoue H, Catapano AL. Oxidized-HDL3 modulates the expression of Cox-2 in human endothelial cells. International journal of molecular medicine. 2006;18(1):209-13.

62. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2006;54(8):2541-9.

63. McMahon M, Grossman J, Skaggs B, FitzGerald J, Sahakian L, Ragavendra N, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2009;60(8):2428-37.

64. Kiss E, Seres I, Tarr T, Kocsis Z, Szegedi G, Paragh G. Reduced paraoxonase1 activity is a risk for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. Annals of the New York Academy of Sciences. 2007;1108(1):83-91.

65. Batuca J, Ames P, Isenberg D, Delgado Alves J. Antibodies toward high-density lipoprotein components inhibit paraoxonase activity in patients with systemic lupus erythematosus. Annals of the New York Academy of Sciences. 2007;1108(1):137-46.

66. Dinu A, Merrill J, Shen C, Antonov I, Myones B, Lahita R. Fequency of antibodies to the cholesterol transport protein apolipoprotein A1 in patients with SLE. Lupus. 1998;7(5):355-60.

67. Vuilleumier N, Bas S, Pagano S, Montecucco F, Guerne PA, Finckh A, et al. Anti–apolipoprotein A-1 IgG predicts major cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2010;62(9):2640-50.

68. Montecucco F, Vuilleumier N, Pagano S, Lenglet S, Bertolotto M, Braunersreuther V, et al. Anti-Apolipoprotein A-1 auto-antibodies are active mediators of atherosclerotic plaque vulnerability. European heart journal. 2011;32(4):412-21.

69. Croca SC, Griffin M, Farinha F, Isenberg DA, Nicolaides A, Rahman A. Total plaque area and plaque echogenicity are novel measures of subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2021;60(9):4185-98.

70. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman D, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2006;54(8):2550-7.

71. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. The American journal of medicine. 1976;60(2):221-5.

72. Kitagawa Y, Gotoh F, Koto A, Okayasu H. Stroke in systemic lupus erythematosus. Stroke. 1990;21(11):1533-9.

73. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. American journal of epidemiology. 1997;145(5):408-15.

74. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. Circulation. 1993;87(3 Suppl):II56-65.

75. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Stroke. 1995;26(3):386-91.

76. O'leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. New England Journal of Medicine. 1999;340(1):14-22.

77. Manzi S, Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Rairie JE, Tracy RP, et al. Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1999;42(1):51-60.

78. Kao AH, Lertratanakul A, Elliott JR, Sattar A, Santelices L, Shaw P, et al. Relation of carotid intima-media thickness and plaque with incident cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. The American journal of cardiology. 2013;112(7):1025-32.

79. Leng G, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Ebrahim S, et al. Femoral atherosclerosis in an older British population: prevalence and risk factors. Atherosclerosis. 2000;152(1):167-74.

80. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Kanakakis J, et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. The American journal of cardiology. 2000;85(8):949-52.

81. Khoury Z, Schwartz R, Gottlieb S, Chenzbraun A, Stern S, Keren A. Relation of coronary artery disease to atherosclerotic disease in the aorta, carotid, and femoral arteries evaluated by ultrasound. The American journal of cardiology. 1997;80(11):1429-33.

82. Frerix M, Stegbauer J, Kreuter A, Weiner SM. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus

erythematosus: a duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. Arthritis research & therapy. 2014;16(1):1-17.

83. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A, James K, Labropoulos N, Belcaro G, et al. Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high-resolution real-time ultrasonography. Journal of British Surgery. 1993;80(10):1274-7.

84. de Weert TT, Ouhlous M, Meijering E, Zondervan PE, Hendriks JM, van Sambeek MR, et al. In vivo characterization and quantification of atherosclerotic carotid plaque components with multidetector computed tomography and histopathological correlation. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2006;26(10):2366-72.

85. Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Phillips CD, Kramer CM. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT. AJR American journal of roentgenology. 2005;184(1):295.

86. Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH. Sonographic examination of the carotid arteries. Radiographics. 2005;25(6):1561-75.

87. Gustafsson JT, Herlitz Lindberg M, Gunnarsson I, Pettersson S, Elvin K, Öhrvik J, et al. Excess atherosclerosis in systemic lupus erythematosus,—a matter of renal involvement: case control study of 281 SLE patients and 281 individually matched population controls. PloS one. 2017;12(4):e0174572.

88. Association WM. World medical association declaration of Helsinki. http://www wma net/en/30publications/10policies/b3/index html. 2010.

FİNANSAL DESTEK

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (proje numarası: TTU-2022-38980) tarafından desteklenmiştir.

EKLER

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran kişileri "Lupus nefritli hastalarda disfonksiyonel HDL ile ilgili biyobelirteçler ve subklinik ateroskleroz ile ilişkisi" isimli araştırmaya davet etmek üzere hazırlanmıştır.

Araştırmayı Yürüten Merkez: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Bahar Artım Esen

Yardımcı Araştırmacılar: Arş.Gör.Dr. Sibel Zaralı, Prof. Dr. Suzan Çınar, Prof. Dr. Arzu Poyanlı, Arş. Gör. Dr. Eda Cingöz, Prof. Dr. Ahmet Kaya Bilge, Öğr. Gör. Dr. Derya Baykız

Lupus nefriti (LN), SLE tanılı hastaların yaklaşık % 50'sinde görülen potent tedavilere rağmen birçok hastada kronik böbrek yetersizliği ve son dönem böbrek yetmezliği geliştiği bilinen en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Kardiyovasküler olayların morbidite ve mortalite üzerine etkisi yüksek olup akut MI veya kronik kalp yetmezliği, anjina formunda koroner arter hastalığı insidansı SLE hastalarında geleneksel KVH risk faktörleri hesaba katıldığında bile 7 kat daha yüksek bulunmuştur. Genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık riski belirlemede erkek cinsiyet, ileri yaş, diyabet, sigara, hipertansiyon, LDL kolesterol yüksekliği gibi geleneksel risk faktörleri ön plandadır; ancak ağırlıklı olarak genç kadınlardan oluşan ve geleneksel KVH risk faktörleri açısından düşük-riskli olabilecek SLE hasta grubunda erken başlangıçlı ateroskleroz varlığı mekanizmaları tam aydınlatılamamıştır. Lupus hastalarında artmış kardiyovasküler hastalığa nefrit varlığının katkısı gösterilmiştir. Lupus nefritli hastalarda disfonksiyonel HDL ile ilgili biyobelirteçlerin (Pon-1, Apo-A1, ox-LDL, Anti-Apo A1) femoral Doppler USG ve karotis Doppler USG'de ateroskleroz varlığı ile

ilişkisinin değerlendirilmesinin, bu hasta populasyonunda laboratuvar parametreleri ve görüntülemenin erken dönem yüksek KVH riskine sahip hasta karakteristiklerinin belirlenmesi ve kardiyovasküler mortalitenin önlenmesine yönelik yeni tanı ve takip algoritmalarının gelişmesine katkı sağlayacağı beklenmektedir.

Bu çalışmada İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğinde takip edilen hastaların dosyalarının incelenmesi, hastalardan alınan serum örnekleri üzerinde çalışılması ve femoral arterler, karotise yönelik Doppler USG ve Ekokardiyografi ile görüntüleme yapılması planlanmaktadır. Bu süreçte hasta güvenliğini tehdit eden herhangi bir sorun beklenmemektedir.

(Kan alınırken işlemle ilişkili deri ve deri altı kanamaları husule gelebilir, kısa zamanda sekelsiz iyileşmesi beklenir.)

Bu bilgiler tamamen bilimsel amaçlarla kullanılacak olup, kimliğiniz gizli tutulacaktır. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmak istememeniz durumunda takip ve tedaviniz bundan etkilenmeyecektir.

Katılımcının Beyanı

Prof. Dr. Bahar Artım Esen ve ekibi tarafından (İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı) "Lupus nefritli hastalarda disfonksiyonel HDL ile ilgili biyobelirteçler ve subklinik ateroskleroz ile ilişkisi" konulu bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya "gönüllü" olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda

gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde gönüllü olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.

Gönüllünün Onayı

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla dosya bilgilerimin araştırma için incelenmesini kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza

Araştırmacılar

İmza

İmza

İmza

İmza

İmza

İmza

İmza

ÖZ GEÇMİŞ

Dr. Sibel Zaralı

EĞİTİM