

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARINDA
HİPERTANSİYON SIKLIĞI, HİPERTANSİYON TANI VE
TAKİBİNDE OFİS, EV VE 24 SAATLİK AMBULATUAR KAN
BASINCI ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. ELİF ER

UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır

ANKARA
2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARINDA
HİPERTANSİYON SIKLIĞI, HİPERTANSİYON TANI VE
TAKİBİNDE OFİS, EV VE 24 SAATLİK AMBULATUAR KAN
BASINCI ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Elif ER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Öğr. Gör. Dr. Ali AKDOĞAN
Prof. Dr. İhsan ERTENLİ

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli koşulları sağlayan, tezin planlanmasından tamamlanmasına kadar her aşamasında, benden manevi ve bilimsel desteğini esirgemeyen, ve uzmanlık eğitimime büyük katkıları olan, Sayın Dr. Ali Akdoğan'a, Sayın Prof. Dr. İhsan Ertenli'ye, hastaların kardiyolojik değerlendirmesi aşamasında destek veren Sayın Doç. Dr. E. Barış Kaya, Sayın Dr. Uğur Canpolat, Sayın Dr. Kerim Esenboğa ve tüm kardiyoloji ailesine, tezin istatistik çalışmalarını yapan Sayın Doç. Dr. Mutlu Hayran'a ve Sayın Caner Özdemir'e, hasta toplama aşamasında benden yardım ve desteklerini esirgemeyen Sayın Dr. Levent Kılıç ve tüm romatoloji ailesine, uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca kıymetli arkadaşlıkları ve büyük manevi destekleri için Dr. Ahmet Görkem Er, Dr. Aynur Soyuöz, Dr. Berrin Erkuş, Dr. Canan Aycan, Dr. Pamir Çerçi, Dr. Selen Uslu, Dr. Yasemin Yaşar'a, ve bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan değerli aileme teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Er E, Sistemik lupus eritematozus hastalarında hipertansiyon sıklığı, hipertansiyon tanı ve takibinde ofis, ev ve 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013. Sistemik lupus eritematozusta (SLE) koroner arter hastalığı ve prematür ateroskleroz önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hipertansiyon (HT), SLE hastalarında siktir. Bu çalışmada, Hacettepe İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Ünitesi'ne başvuran SLE hastalarında hipertansiyon sıklığının belirlenmesi, tanı ve takiplerinde ofis, ev ya da 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçüm tekniklerinin karşılaştırılması planlanmıştır. Ocak 2011 ve Ocak 2013 tarihleri arasında HÜTF Romatoloji Polikliniği'nde görülen ve onay veren 90 SLE hastası çalışmaya alındı. Tüm hastaların medikal öyküleri tekrarlandı ve fizik muayeneleri yapıldı. Ofis, ev, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümleri gerçekleştirildi. Hastalara ait diğer laboratuvar sonuçlarına dosya bilgilerinden ulaşıldı. Hastalık aktivitesi SELENA-SLEDAİ skoruyla değerlendirildi. Tüm grupta hipertansiyon oranı %50 olarak bulundu. Kan basıncı yüksek olan hastaların belirlenmesinde ev, ofis ve ambulatuar kan basıncı ölçümleri arası uyumluluk düşüktü. Ofis ve ambulatuar kan basıncı ölçümleri arasında uyumluluk çok düşüktü (kappa: 0.21, standart hata: 0,11; p=0.044). Ev ve ambulatuar kan basıncı ölçümleri arası uyumluluk daha yüksekti (kappa 0.51, standart hata 0.10; p<0.001). Hipertansiyonu olan hastaların saptanmasında, her bir kardiyovasküler risk faktörü artışı metodlar arası uyumsuzluğu arttırmakta idi (OR 1.9 (CI 1.2-3.2); p=0.009). VKİ'nde azalma ise uyumluluğu arttırmakta idi (OR 0.76 (CI 0.61 - 0.95); p=0,017). Sonuç olarak, SLE hastalarında hipertansiyon tanı ve takibinde ofis kan basıncı ölçümü yetersizdir, ambulatuar kan basıncı ölçümü tercih edilen yöntem olmalıdır. Ambulatuar kan basıncı ölçümün mümkün olmadığı durumlarda, evde kan basıncı ölçümü kullanılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, kardiyovasküler risk, hipertansiyon, ofis, ev ve ambulatuar kan basıncı ölçümü

ABSTRACT

Er E, The frequency of hypertension in systemic lupus erythematosus and the comparison of the office, home and 24-hour ambulatory blood pressure monitorizations for the diagnose and the management of hypertension in SLE. Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Speciality Thesis, Ankara, 2013.

Cardiovascular diseases are the important causes of morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus (SLE). Hypertension (HT) is frequent in SLE. The aim of the study was to determine frequency of HT in SLE patients and to compare the value of office, home and 24-hour ambulatory blood pressure (BP) measurements for the diagnose and the management of HT in this patient group. The study was conducted with 90 SLE patients. All subjects had a complete medical history and physical examination. Office, home and 24-hour ambulatory BP measurements were performed in all patients. 50% of the SLE patients had HT. We observed that the concordance between the office, home and ambulatory BP measurements was low for determining patients with HT. The concordance between the office and ambulatory BP measurements was extremely low (Kappa: 0.21, $p=0.044$). The concordance between home and ambulatory BP measurements was moderate but less than ideally expected (Kappa: 0.51, $p < 0.001$). Presence of higher number of cardiovascular risk factors was found to be a cause of discordance between home and ambulatory blood pressure measurements (OR 1.9 (CI 1.2-3.2); $p=0.009$). The concordance between home and ambulatory BP measurements were increasing by lower body mass index values (OR 0.76 (CI 0.61 - 0.95); $p=0,017$). In conclusion, the office BP measurements are insufficient for the evaluation of HT in SLE. Ambulatory BP measurements should be the preferred method for evaluation of HT in SLE. If ambulatory BP measurement is not available, home BP measurements can be used.

Key words: Systemic lupus erythematosus, cardiovascular risk, hypertension, office, home and 24-hour ambulatory blood pressure measurements

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sistemik Lupus Eritematozus	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyoloji.....	3
2.1.4. Patogenez ve Patofizyoloji	8
2.1.5. Klinik Bulgular	10
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	22
2.1.7. Tanı Kriterleri.....	23
2.1.8. Klinik Seyir	25
2.1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	27
2.1.10. Tedavi	29
2.2. SLE'de Kardiyovasküler Risk ve Hipertansiyon	33
2.2.1. İnflamasyonun Aterosklerozdaki Rolü	34
2.3. Hipertansiyon ve Risk Değerlendirmesi	35
2.3.1. Hipertansiyonun Tanımlanması ve Sınıflaması.....	35
2.3.2. Kan Basıncı Ölçümü.....	36
2.3.3. Ofiste veya Klinikte Kan Basıncı Ölçümü.....	36
2.3.4. Ayaktan ve Evde Kan Basıncı İzlemi	36
2.3.5. Hipertansif Hastaların Değerlendirilmesi.....	37
2.3.6. Hipertansiyonda Risk Sınıflaması.....	38
2.3.7. Kim Tedavi Edilmeli ve Ne Zaman Tedaviye Başlanmalı?	39
2.3.8. Kan Basıncı Hedefleri.....	40
3. BİREYLER VE YÖNTEM	41
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	41

3.2. Kullanılan Gereç ve Yöntem.....	41
3.3. İstatistiksel Yöntemler	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	70
KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABI	Ayak bileği-kol indeksi
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACR	Amerikan Romatoloji Cemiyeti
ALT	Alanin amino transferaz
ANA	Anti-nükleer antikor
Anti-dsDNA	Anti-çift sarmallı DNA antikor
Anti-Sm	Anti-Smith antikor
Anti-snRNP	Anti-küçük nükleer ribonükleik partikül
Anti-RNP	Anti-ribonükleoprotein
APC	Antijen sunan hücre
ARB	Anjiotensin reseptör blokörü
ARDS	Akut respiratuar distress sendromu
BB	Beta blokör
BCR	B lenfosit antijen reseptörü
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
C	Kompleman
CCB	Kalsiyum kanal blokörü
CD	Diferansiasyon grubu
CH50	Ortalama kompleman aktivitesi
COX-2	Siklooksijenaz 2
CRP	C-reaktif protein
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
EBV	Ebstein-Barr virüs
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi

EM	Elektron mikroskobu
EMG	Elektromyografi
ENA	Ekstrakte edilebilen antijen
ESC	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
FMD	Akım aracılı dilatasyon
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
GWAS	<i>Genome-wide Association Studies</i>
Hb	Hemoglobin
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	İnsan lökosit antijen
HMG-CoA	Hidroksi-metil koenzim A
HRCT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
HÜTF	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
hpf	Büyük büyütme alanı
hs-CRP	Yüksek sensitiviteli C-reaktif protein
HT	Hipertansiyon
ICAM	İntersellüler adezyon molekülü
ICOS	İndüklenebilir T lenfosit kostimülatörü
IFN	İnterferon
IDL	Orta dansiteli lipoprotein
Ig	İmmunglobülin
IL	İnterlökin
IMK	İntima-media kalınlığı
ITP	İdiopatik trombositopenik purpura
IVIG	İntravenöz immunglobulin
KAH	Koroner arter hastalığı
KB	Kan basıncı
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KVS	Kardiyovasküler sistem
LA	Lupus antikoagulanı
LDH	Laktat dehidrogenaz

LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LE	Lupus eritematozus
mDC	Myeloid dendritik hücre
MMF	Mikofenolat mofetil
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	Merkezi sinir sistemi
NET	Nötrofil ekstraselüler tuzak
NO	Nitrik oksit
NSAİ	Non-steroidal antiinflamatuvar
pDC	Plazmositoid dendritic hücre
PET	Pozitron emisyon tomografisi
po	Oral yolla
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid faktör
RNA	Ribonükleik asit
SAA	Serum amiloid A
SD	Standart deviasyon
SKB	Sistolik kan basıncı
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SLEDAİ	SLE hastalık aktivite indeksi
Sm	Smith antijeni
snRNP	Küçük nükleolar ribonükleoprotein
SPECT	Bilgisayarlı tek foton emisyon tomografisi
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
SVKİ	Sol ventrikül kitle indeksi
TG	Trigliserid
TLR	<i>Toll-like</i> reseptör
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
UV	Ultraviyole
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 4.1: Hastaların kardiyovasküler risk faktörlerini taşıma yüzdeleri	51
Şekil 4.2: Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların serum kreatinin değerleri.....	60
Şekil 4.3: Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların EKO bulguları.....	61

TABLOLAR

Tablo 2.1: SLE ile ilişkili olabilecek çevresel faktörler	7
Tablo 2.2: SLE 'de sık görülen klinik bulguların hastalığın seyri boyunca prevalansı	11
Tablo 2.3: SLE tanı kriterleri içinde yer alan klinik ve laboratuvar bulguların hastalığın başlangıcında, tanı sırasında ve takipteki görülme yüzdeleri	12
Tablo 2.4: WHO Lupus Nefriti sınıflaması	16
Tablo 2.5: 1997'de revize edilmiş, SLE tanı kriterleri	24
Tablo 2.6: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi, SELENA Modifikasyonu	28
Tablo 2.7: Kan basıncı değerlerinin tanımı ve sınıflaması.....	35
Tablo 2.8: Farklı kan basıncı ölçüm tipleri ile hipertansiyon tanımı için kan basıncı eşik değerleri	37
Tablo 3.1: Hastaların değerlendirilmesi sırasında kullanılan semptom ve bulguların tanımlanma şekilleri.....	43
Tablo 4.1: Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri	48
Tablo 4.2: Hastaların tanı sonrası kullandıkları tedaviler.....	49
Tablo 4.3: Hastaların kardiyovasküler risk artışı veya varlığı ile ilişkili olabilecek özellikleri	50
Tablo 4.4: Hastalarda modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin dağılımı	51
Tablo 4.5: Hastaların laboratuvar değerleri	52
Tablo 4.6: Hastaların 3 ayrı teknikle ölçülmüş kan basıncı durumları	53
Tablo 4.7: Ambulatuvar kan basıncı ölçüm sonuçlarının ofis ve ev kan basıncı ölçümleri ile karşılaştırılması	53
Tablo 4.8: Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	55
Tablo 4.9: Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların SLE organ tutulumlarına göre karşılaştırılması	56
Tablo 4.10: Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların, steroid kullanım durumlarına göre karşılaştırılması.....	57

Tablo 4.11: Kan basıncı yüksek olan ve olmayan hastaların, steroid kullanım durumlarına göre karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.12: Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların, laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	59
Tablo 4.13: Hipertansiyonu olan hasta grubunda, dipper ve non-dipper hipertansiyona sahip hasta gruplarının karşılaştırılması	62

1. GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), patojenik otoantikörlerin ve immün komplekslerin birçok organı hedef aldığı, kronik inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Çok hafif formlarından önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilecek major organ tutulumlarına kadar geniş bir klinik spektrum içinde, alevlenme ve remisyonlarla seyreder.

SLE hastalarında erken ölümler çoğunlukla aktif SLE ve eş zamanlı enfeksiyonlara, geç ölümler ise temel olarak aterosklerotik hastalıklara bağlıdır. Genel populasyonla karşılaştırıldığında 55 yaş altı SLE'li kadınlarda koroner arter hastalığı (KAH) gelişiminin 5-8 kat arttığı gösterilmiştir. SLE'de gelişen koroner arter hastalığının nedeni, çoğunlukla hızlanmış aterosklerozdur ve mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. KAH geleneksel risk faktörleriyle ilgili yapılan kontrollü çalışmalarda, SLE hastalarında hipertansiyon, diyabet ve prematür menapozun daha sık görüldüğü, fakat diğer risk faktörleri açısından kontrol grubuna göre fark olmadığı saptanmıştır. Buna karşın Framingham risk skoru, SLE hastalarındaki artmış KAH riskini yansıtmamaktadır.

Tüm bunlara ek olarak, SLE hastalarında sıklığı %35-45 olan hipertansiyonun, koroner arter hastalığında en önemli risk faktörleri arasında olduğu bilinmektedir. Ofis, ayaktan ya da evde ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri hipertansif hastaların tanı ve takiplerinde kullanılan yöntemlerdir. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, evde ya da ayaktan kan basıncı takibinin önemi giderek artmaktadır. Ancak şimdiye kadar, SLE hastalarının kan basıncı takiplerinin nasıl yapılacağı konusunda özel herhangi bir öneri tanımlanmamıştır. Bu çalışmada, kardiyovasküler riski belirgin yüksek bir hasta grubu olan SLE hastalarının kan basıncı takibinde her üç yöntemin karşılaştırılması, tercih edilebilecek yöntemin belirlenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Lupus Eritematozus

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Sistemik lupus eritematozus, patojenik otoantikörlerin ve immün komplekslerin birçok organı hedef aldığı, kronik, inflamatuvar, otoimmün ve multisistemik bir hastalıktır.

“Lupus” latince “kurt” anlamına gelip, ilk kez orta çağda, kurt ısırığını andıran eroziv cilt lezyonları için kullanılmıştır. 1846’da Viyanalı hekim Ferdinand von Hebra (1816-1880) malar raş için kelebek metaforunu kullanmıştır. Aynı zamanda ilk kez “lupus eritematozus” terimini kullanıp, hastalıkla ilgili ilk görselleri 1856’da “*Atlas of Skin Diseases*” adlı kitabında yayınlayan hekimdir. Lupusun, visseral tutulumları olan sistemik bir hastalık olduğu Moris Kaposi tarafından farkedilmiştir (1837-1902). Diğer önemli bir kilometre taşı da, SLE’de sifilis testinin yanlış pozitifliğinin, 1909’da Almanya’da Reinhart ve Hauck tarafından tanımlanmasıdır. Ardından 1923’de New York’ta Libman ve Sacs tarafından endokardit lezyonları, 1935’te Baehr tarafından glomerüler değişiklikler tanımlanmış ve 1941’de Klemperer, Pollack ve Baehr tarafından “yaygın konnektif doku hastalığı” terimi kullanılmıştır. Lupus için modern devir ise 1948’de Mayo Klinik’te Hargraves, Richmond ve Morton tarafından “LE” hücresinin keşfiyle başlamıştır [1].

2.1.2. Epidemiyoloji

SLE, doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen otoimmün hastalıktır [2]. Hastalığın başlangıcı 20-40 yaş arasında daha sıktır. Başlangıç yaşı kadınlarda erkeklere göre daha düşük olup, ülkeler ve ırklar arasında değişmektedir. Çocuklarda ve ileri yaş başlangıçlı hastalarda kadın-erkek oranı 2:1’e yakın iken, doğurganlık çağında bu oran 12:1’e kadar ulaşmaktadır [3]. SLE insidansı, Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yapılan çalışmalarda yılda 100.000’de 1-7.6 arasında değişmektedir [1]. Avrupa’da yapılan çalışmalarda da benzer

oranlar elde edilmiştir. Son yıllarda insidansında artış görülmesine rağmen, bu artışın hafif SLE vakaları ve SLE hastalarının erken tanınmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir [4]. Kesin SLE tanısı alan hastalar arasında ırk ve cinsiyete göre insidans; beyaz erkeklerde 100.000'de 0.4, beyaz kadınlarda 3.5, afrika-amerikalı erkeklerde 0.7, afrika-amerikalı kadınlarda 9.2 olarak bulunmuştur [3].

SLE prevalansı, 100.000'de 20-250 arasında değişmektedir. Hastaların sağ kalımındaki artış nedeniyle son yıllardaki serilerde prevalansın arttığı belirlenmiştir [5]. Siyah ırkta prevalans daha yüksek, Anglosakson ırkında daha düşüktür. ABD'deki prevalansın İskandinavya ve İngiltere'den daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Afrika-avrupalılarda, Afrika-amerikalılara göre prevalans daha yüksek bulunmuştur.

Cinsiyetin hastalık prezentasyonuna etkisine bakıldığında; Hopkins Lupus kohort çalışmasına göre erkeklerde hemolitik anemi, tromboz, nöbet geçirme, lupus antikoagulan (LA) pozitifliği ve hipokomplementemi kadınlara göre daha fazladır. Lupus nefriti açısından ise fark saptanmamıştır. Ayrıca erkeklerde morbidite daha fazladır [6].

2.1.3. Etiyoloji

SLE, hücre nükleusunun bileşenlerine karşı otoantikor üretimi ve immün komplekslerin doku hasarı oluşturması sonucu farklı klinik bulgular gösteren, prototip otoimmün bir hastalıktır. Kesin olarak etiyojisi bilinmemektedir. SLE'de T ve B lenfositlerde antijen spesifik, poliklonal hiperaktivite ve bu aktivitenin yetersiz kontrolü ile karakterli anormal bir immün yanıt söz konusudur.

SLE'deki primer patolojik bulgular inflamasyon, vaskülit, immün kompleks birikimi ve vaskülopatidir. SLE, güçlü bir ailesel aggregasyon gösterir. Tek yumurta ikizlerinde konkordansın %25-50, çift yumurta ikizlerinde %5 civarında olması hastalığın predispozisyonunda genetik faktörlerin önemli rol oynadığını göstermektedir [7]. Çoğu vakanın sporadik olması ise birçok hormonal, immün ve çevresel veya henüz

bilinmeyen faktörlerin etyopatogeneizde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Genetik faktörler

Lupuslu bir hastanın ailesinde başka bir lupuslu olma riski yaklaşık %10'dur. Bu oran genel popülasyondan 100 kat daha fazla riski simgelemektedir [3]. Tek yumurta ikizlerinde konkordans, birinci derece akrabalar arasında görülme sıklığının artması ve SLE hastalarının çocuklarında riskin artması hastalığın poligenik kalıtımını gösterir. %5'den daha az hastada tek gen sorumlu olabilir.

Popülasyon çalışmaları, SLE'ye yatkınlığın *Human leucocyte antigen* (HLA) sınıf 2 gen polimorfizmiyle ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır. HLA DR-2 ve DR-3 pozitif farklı etnik kişilerde SLE gelişimi rölatif riski 2-5 kat artmıştır [7]. Ayrıca HLA sınıf 2 genleri, *anti-Smith* (anti-Sm), *anti-small nuclear ribonucleic particles* (anti-snRNP), anti-Ro, anti-La, *anti-ribonucleoprotein* (anti-RNP) antikörlerin varlığı ile de ilişkilidir [8].

Erken klasik kompleman yolu komponentleri, kompleman 1 (C1), kompleman 2 (C2) herediter yetmezlikleri veya kompleman 4 (C4) *null* alleli genetik yatkınlığı artırır. Özellikle C2 ve C4'ü kodlayan HLA sınıf 3 genleri ile belli etnik gruplarda asosiyasyon bildirilmiştir. C4A *null* allel homozigotluğu sağlıklı bireylerde %15, SLE'li hastalarda %40-50 mevcuttur ve etnik gruba bağlı olmaksızın SLE gelişme riskini artırır. C1q, C1r/s ve C2 kalıtsal eksiklikleri de SLE gelişimi ile ilişkilidir. Kompleman aktivitesindeki azalma; oto ve yabancı antijenlerin temizlenmesi ile nötralizasyonundaki yetersizliğe bağlı olarak hastalığa yatkınlık oluşturabilir. İmmunoglobulin G (IgG) Fc reseptör fonksiyonlarında bozulma da lupus riski artışı ile ilişkili bulunmuştur. Nötrofillerde eksprese edilen *Fc gamma receptor 3B* (FcγRIIIB) eksikliği bazı lupus hastalarında tespit edilmiştir [9, 10].

Binlerce tek nükleotid polimorfizim işaretleyicilerinin kullanıldığı ayrıntılı genom çalışmalarıyla (*Genome-wide Association Studies*, GWAS), son yıllarda, bir çok SLE ilişkili gen olduğu gösterilmiştir. Bu

genler arasında immün cevap ve inflamasyon (*Human leucocyte antigen (HLA-DR)*, *Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (PTPN22)*, *Signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4)*, *Interferon regulatory factor 5 (IRF5)*, *B lymphoid tyrosine kinase (BLK)*, *tumor necrosis factor superfamily, member 4 (OX40L)*, *Low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor II-a (FCGR2A)*, *B-cell scaffold protein with ankyrin repeats (BANK1)*, *Secreted phosphoprotein 1 (SPP1)*, *Interleukin-1 receptor-associated kinase 1 (IRAK1)*, *Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3 (TNFAIP3)*, *C2, C4, C1q, PX domain containing serine/threonine kinase (PXK)*), DNA tamiri (*Three prime repair exonuclease 1 (TREX1)*), endotele inflamatuvar hücre adherensi (*Integrin alpha M (ITGAM)*) ve hasara doku cevabı (*Kallikrein-1 ve 3 (KLK1, KLK3)*) ile ilişkili olanlar mevcuttur. Bu bulgular “*Toll-like receptor*” (TLR) ve tip 1 interferon (IFN) sinyal yollarının önemine dikkat çekmektedir. Bazı genetik lokuslar da hastalığın varlığından çok ciddiyetiyle ilişkilidir. Örnek olarak, STAT 4, romatoid artrit ve SLE için genetik bir risk faktörüken aynı zamanda ciddi SLE ile ilişkili bulunmuştur. TNFAIP3 ise, SLE ile birlikte en az altı otoimmün hastalıkta, sinyal yollarında kilit önemi olduğu gösterilen başka bir genidir [11].

Epigenetik faktörler

SLE riski, DNA metilasyonu, histonların post-translasyonel modifikasyonları gibi kalıtsal ya da çevresel etkilerle modifiye olabilen epigenetik faktörlerle de ilişkilidir. Epigenetik terimi, DNA baz sekansı etkilenmeden, gen ekspresyonunda değişikliğe yol açan mekanizmalarla ortaya çıkan kalıtsal faktörler için kullanılmaktadır. En iyi anlaşılan epigenetik faktör DNA metilasyonudur. SLE’de de önemli mekanizmalardan biri olduğu anlaşılmıştır. SLE’li tek yumurta ikizlerinde gözlenen diskordansın DNA metilasyonundaki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Epigenetik faktörlerin genetik ve çevresel risk faktörleri arasındaki boşluğu doldurabileceği düşünülmektedir [1].

Hormonal faktörler

SLE, bir doğurganlık çağı hastalığıdır. Puberte öncesi veya menapoz sonrası başlangıç nadirdir. SLE'de her iki cinsiyette de anormal östrojen metabolizması olduğu kanıtlanmıştır. Estronun 16-hidroksilasyonunda artış sonucu artmış miktarda 16-alfa metabolitleri oluşur ki, bunlar daha potent ve feminen östrojenlerdir [12].

Endojen östrojen konsantrasyonu, lupusun aktivitesini ve prognozunu etkiler. Gebelik, puerperium gibi hızlı hormonal değişimler periyodunda hastalıkta alevlenmeler olur. Menstruasyonun ikinci kısmında estrojen pikine bağlı olarak alevlenmeler görülebilir. Önceden oral kontraseptif kullananlarda ve hormon replasman tedavisi alanlarda SLE gelişme riski hafifçe artmıştır. Menapoz sonrası hastalık aktivitesi azalmaktadır. 50 yaşından daha sonra başlayan SLE'lerde ciddi organ tutulumu daha az oranda görülmektedir [12].

Fizyolojik ve suprafizyolojik estrojen düzeyleri, humoral yanıtı kolaylaştırır, B hücre proliferasyonuna ve antikor üretimine yol açar. Estrojen; SLE'li hastalardan elde edilen T hücre kültürlerinde, CD40 ligand (CD40L) yüzey ekspresyonunu artırır. Yüksek düzeylerde ise T hücre yanıtını (proliferasyonunu ve interlökin (IL) 2 üretimini) inhibe eder.

Testesteron SLE'li hastalarda ve sağlıklı kişilerde periferik kan mononükleer hücrelerinden immünoglobulin üretimini azaltır. SLE'li kadınlarda plazma androjenlerinin düşük olduğu bulunmuştur. Androjen konsantrasyonu ile SLE hastalık aktivitesi ters orantılıdır [12].

Prolaktin, immün modülator bir hormondur. SLE 'de her iki cinsiyette belli oranlarda hiperprolaktinemi olduğu gösterilmiştir [12].

Sonuç olarak hormonlar SLE'de direkt olarak etyolojik neden olmayabilir. Hipotalamo-hipofizer ve gonadal hormonların farklı düzeylerinin bileşimi sonucu, hastalık gelişimine duyarlı endojen ortam oluşabilir. Seks hormonlarının konsantrasyonlarındaki değişiklikler, henüz yeterince tanımlanmamış çevresel faktörlerin etkisiyle hastalığı alevlendirebilir.

Çevresel faktörler

Enfeksiyöz ajanlar, moleküler benzerlik yoluyla spesifik yanıtlar oluşturup immün regülasyonu bozabilir. Diyet ise inflamatuvar mediatörlerin salınımını sağlayabilir. Bir diğer çevresel tetikleyici olarak toksinler ve ilaçlar, vücudun otoantijenlerine karşı hücrel yanıtı bozabilirler. Fiziksel ve kimyasal ajanlar inflamasyon oluşturabilir, hücrel apoptozu indükleyebilir ve doku hasarı oluşturabilir [13]. SLE ile ilişkili olabilecek çevresel faktörler Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1: SLE ile ilişkili olabilecek çevresel faktörler

Aromatik aminler, hidrazinler
İlaçlar (prokainamid, hidralazin, klorpromazin, isoniazid, fenitoin, penisilamin)
Sigara
Ultraviyole (UV) ışık
Diyet faktörleri (doymuş yağların aşırı alımı, L-canavanin)
İnfeksiyöz ajanlar (bakteriyel DNA/endotoksinler, virüsler)
Hormonlar ve eksojen estrogenler (hormon replasman tedavisi, oral kontraseptifler, prenatal estrogen maruziyeti)

UV: Ultraviyole, DNA: Deoksiribonükleik asit

Güneş ışığı maruziyeti, kutanöz ve sistemik lupusu indüklediği iyi bilinen bir çevresel faktördür. Özellikle ultraviyole (UV) B, çoğu SLE hastasında önemli bir tetikleyicidir. UV ışığının keratinositlerde apoptozu indüklediği, nükleer ve sitoplazmik antijen içeren kümeler oluşturduğu gösterilmiştir. Böylece otoantijenlere maruz kalınmakta ve otoimmünite provoke edilmektedir.

Virüsler gibi enfeksiyöz ajanlar, teorik olarak B hücre aktivasyonu ve otoantijen salınımı ile doku hasarı oluşturabilir. Ayrıca moleküler

benzerlik ile hastalığı tetikleyerek SLE'yi başlatabilir veya alevlendirebilir. Epstein-Barr virus (EBV) lupus gelişiminde olası faktör olarak tanımlanmıştır [1].

2.1.4. Patogenez ve Patofizyoloji

Endojen nükleer antijenlere karşı oluşan immün cevap SLE'de karakteristiktir. Apoptotik hücrelerden salınan otoantijenler dendritik hücreler tarafından T lenfositlere sunulur ve T lenfositleri aktifleştirir. Aktive T hücreleri IL10 ve IL23 gibi sitokinler ve CD40L ve CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*) gibi hücre yüzey molekülleri aracılığıyla B lenfositleriyle etkileşip antikor üretmelerine neden olur. Otoantikorların bu antijenle aktive edilmiş T hücre bağımlı üretimine ek olarak, T hücresinden bağımsız, B hücre antijen reseptörü (BCR) ve TLR sinyal yolağı ilişkili B hücre stimülasyonu da tanımlanmıştır. SLE patogenezinde çok sayıda hücre ve molekülün katıldığı apoptoz, doğal ve adaptif immün cevap mekanizmaları rol oynamaktadır [1].

Apoptoz: Sitokin uyarıcı etkileri olan moleküllerin ve otoantijenlerin kaynağıdır. Apoptotik hücre parçaları, lupus otoantijenlerinden zengindir. Artmış spontan apoptoz, deri hücrelerinde artmış ultraviyole aracılı apoptoz veya apoptotik periferik kan hücrelerinin bozulmuş klirensi bazı lupus hastalarında gösterilmiştir [1].

Nükleer asitler (DNA ve RNA): Nükleik asitler SLE'de, apoptozla ilişkili hedeflerdir. Sağlıklı bireylerde tanınmaları çeşitli bariyerlerle engellenmiştir. Ancak SLE'de bu mekanizmalar bozulmuş olup, hasarlı dokulardan salınan uyarıcı maddeler (*High-mobility group protein B1* (HMGB1)), antimikrobiyal peptidler, nötrofil ekstraselüler tuzaklar (NETs) ve immün kompleksler aracılığıyla tanınmaları ve endozomal sensörlere transferleri kolaylaşmıştır [1].

Doğal immünite:

a. TLR: Korunmuş doğal immün sistem reseptörleri stratejik olarak hücre membranı, sitozol ve endozomal kompartmanlarda lokalize olmuşlardır. Nükleik asitleri tanıyan TLR'ler (TLR-3, -7, -8 ve -9) endozomal yerleşimlidir. TLR'ler aynı zamanda antijen prezente eden hücreleri (APC) aktive eder ve antijen prezentasyonunu artırır. Aktif lupuslu hastaların B lenfositlerinde artmış TLR-9 ekspresyonu mevcuttur. Diğer antijenlerle karşılaştırıldığında, kromatin içeren immün kompleksler, lupusta B lenfositlerini 100 kat daha fazla olarak uyarmaktadır. Bunun sebebi nükleik asit bulundurmalarının yanında, kombine BCR ve TLR stimülasyonuna neden olmalarıdır [1].

b. Dendritik hücreler: İki çeşit dendritik hücre bulunmaktadır: Plazmasitoid (pDC) ve myeloid (mDC) dendritik hücreler. pDC'ler gerçek $INF\ \alpha$ fabrikalarıdır. Lupusta, ekzojen antijenler (virüsler) veya doğal immün sistem reseptörleri tarafından farkedilen otoantijenler dendritik hücreleri aktive eder ve $INF\ \alpha$ üretimine neden olurlar [1].

c. İnterferon α : TLR bağımlı veya bağımsız mekanizmalarla, temel olarak pDC'lerden sentezlenip, dendritik hücreler, B ve T lenfositler, endotel hücreleri, nöronal hücreler, renal hücreler ve diğer dokularda da etkili olan pluripotent bir sitokindir. İnterferon (IFN) yolağının aktive olması RNA ilişkili proteinlere spesifik otoantikor varlığı ile ilişkilidir. RNA ilişkili TLR aktivasyonu da, $INF\ \alpha$ ve diğer proinflamatuar sitokinlerin sentezinde önemli bir mekanizmadır. IFN yolağının aktivasyonu daha çok renal hastalık ve hastalık aktivitesiyle ilişkilidir [1].

d. Kompleman: Kompleman sisteminin aktivasyonu, immün inflammatuar cevabı şekillendirir ve apoptotik materyalin klirensini kolaylaştırır [1].

e. Nötrofiller: Lupusta, proinflamatuar nötrofillerin bir alt grubu (düşük dansiteli granüositler) vasküler hasarı ve $INF\ \alpha$ üretimini indükler. ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*) molekülünün patolojik varyantları ICAM'a (*Intercellular adhesion molecule*)

bağlanmanın artması ve lökositlerin aktive endotel hücrelerine adhezyonunun artışıyla ilişkilidir [1].

f. Endotel hücreleri: Lupusta, tamir endonükleazlarındaki (TREX1) defekt sonucu bozulmuş DNA degradasyonunun, endotel hücrelerinden IFN α üretimini artırdığı böylece hem endotelial hasara neden olduğu hem de endotel yenilenmesini bozduğu düşünülmektedir [1].

Adaptif immünite:

a. T ve B hücreleri: T ve B lenfositler üzerindeki reseptörler ve ko-stimulatuar ligandları arasındaki etkileşimler (CD80 ve 86 ile CD28, ICOS (*Inducible T-cell co-stimulator*) ve ligandı, CD40 ve CD40L arasındaki) B hücre farklılaşması ve antikor üreten plazma hücrelerine dönüşümüne neden olur. Otoantikorlar aynı zamanda stimulatuar nükleik asitlerin TLR'lere sunumunu artırır. T ve B lenfositler tarafından üretilen diğer sitokin ve kemokinler immün cevabı şekillendirir ve doku hasarında rol oynar [1].

b. İmmün kompleksler: Sağlıklı insanlarda, immün kompleksler FcR ve kompleman reseptörleriyle temizlenirler. Lupusta, FcR ve C3bi reseptör (ITGAM) genlerindeki varyasyonların, immün kompleks temizlenmesinde defekte, sonrasında da cilt, böbrek gibi dokularda depolanmasına ve hasara yol açtığı düşünülmektedir [1].

2.1.5. Klinik Bulgular

Halsizlik, yorgunluk ateş ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar, SLE'nin en yaygın belirtileridir. Bu belirtilerin varlığı klinisyene SLE tanısında veya alevlenmenin saptanmasında tek başlarına yardımcı olmaz. Çünkü enfeksiyon gelişimi veya fibromyaljide de bu belirtiler görülebilir.

SLE; döküntü, artrit, plörezi, proteinüri, Raynaud fenomeni, nöbet veya sebebi bilinmeyen ateş şeklinde başlayabilir. Çoğu hastada hastalığın seyri sırasında aktif lupus bulgusu olarak ateş gelişir. Cilt

tutulumu ve artrit en sık görülen bulgular olmasına rağmen diğer sistemlerin tutulumu da hastalık başlangıcında bulunabilir. Yüksek şüphe, dikkatli anamnez ve fizik muayene, uygun laboratuvar konfirmasyonu ile doğru tanı konabilir. SLE 'de sık görülen klinik bulguların hastalığın seyri boyunca prevalansı Tablo 2.2'de, SLE tanı kriterleri içinde yer alan klinik ve laboratuvar bulguların hastalığın başlangıcında, tanı sırasında ve takipteki görülme yüzdeleri ise Tablo 2.3'de Swaak ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonuçlarıyla gösterilebilmektedir [14].

Tablo 2.2: SLE 'de sık görülen klinik bulguların hastalığın seyri boyunca prevalansı

Organ Sistemi	Klinik Manifestasyon	Hasta Yüzdesi
Cilt	Alopesi	16
	Kronik ürtiker	6
Vasküler Sistem	Livedo retikülaris	17
	Raynaud fenomeni	46
	Dijital cilt vaskülit	13
	Periungal eritem	2
Kardiyopulmoner Sistem	Arteriyel hipertansiyon	40
	Kapak tutulumu	10
	Pulmoner hipertansiyon	9
	Myokardit	5
	İnterstisyel pnömoni	13
Kas-iskelet Sistemi	Deformite bırakan artrit	14
	Myalji	29
	Kas güçsüzlüğü	24

Tablo 2.3: SLE tanı kriterleri içinde yer alan klinik ve laboratuvar bulguların hastalığın başlangıcında, tanı sırasında ve takipteki görülme yüzdeleri

Klinik Belirti ve Bulgu	Başlangıçtaki %	Tanıdaki %	Kümülatif %
Malar raş	29	47	47
Diskoid raş	11	18	21
Oral ülser	3	6	araştırılmamış
Fotosensitivite	30	45	58
Artrit	76	85	85
Serozit	15	36	67
Renal tutulum	12	26	47
Nörolojik tutulum	6	6	65
Hematolojik tutulum	32	62	62
LE hücresi	27	78	78
Anti-Sm pozitifliği	1	3	11
ANA pozitifliği	35	89	89

LE: Lupus eritematozus, Anti-Sm: anti-Smith antikor, ANA: anti-nükleer antikor

a. Cilt tutulumu ve fotosensitivite:

SLE'de cilt ve müköz membran bulguları çok değişkendir ve diğer organlardaki hastalık aktivitesiyle ilişki göstermeyebilir.

Cilt bulguları akut, subakut veya kronik şekilde olabilir.

Akut kütanöz lupus eritematozus; sıklıkla malar bölgelerde ve simetrik olup güneşe maruziyet sonrası eritem ve ödemle karakterizedir. Ani başlangıçlıdır ve skar bırakmaz. Nazolabiyal olukların açık kalması, papül ve püstüle lezyonların olmaması, akne rozeadan ayırımında yardımcıdır. Gövdenin üst kısmında ve güneşe maruz kalan boyun, kol ve bacak ekstansör yüzlerinde yamalı tarzda makülopapüler döküntü daha siktir [15].

Subakut lupus eritematozus; simetrik, yaygın, yüzeysel ve skar bırakmayan lezyonlardır. Boyun, omuzlar, üst gövde, ellerin ekstansör yüzlerinde görülür. Küçük fotosensitif papül ve plaklarla başlar; papüloskuamoz veya anüler polikistik formlar şekline dönüşür. Anti-Ro antikor varlığı, C2 ve C4 genetik eksikliği ile karakterizedir [15].

Kronik kutanöz lupus eritematozus (diskoid); yüzde, kafa derisinde, kulak ve boyunda eritematöz papül veya plaklarla başlar ve skar bırakır. SLE'ye transformasyon %1-5 oranındadır ve %90-95 deride sınırlıdır. Zamanla merkezden çevreye doğru genişleyerek plak şeklini alır. İyileşme döneminde lezyonların periferinde hiperpigmentasyon, merkezinde hipopigmentasyon, atrofi, telenjektazi ve deride skar bırakan alopesi bulunur [16].

Deri biyopsileri incelendiğinde subakut formda süperfisiyal tutulum, diskoid formda ise daha derine infiltrasyon görülür. Subakut formda epidermal IgG depozitleri vardır, diğer formlarda dermo-epidermal bileşkede klasik lupus bandı bulunur [16]. Bu durum subakutta antikor aracılı, diskoidde ise T hücre aracılı sitotoksik patojenik mekanizmalar olduğuna işaret etmektedir [17].

Fotosensitivite, güneş ışığına anormal reaksiyon olarak tanımlanır. Hastaların 1/3 ile 2/3'ünde görülür. Döküntüye yol açar ve aynı zamanda sistemik hastalık aktivitesini ağırlaştırarak hastanın yaşam kalitesini kötüleştirir. UV-A, UV-B ve floresan ışık hastalık aktivitesini arttırabilir. Fotosensitivite Anti-Ro pozitifliği ile ilişkilidir. Anti-Ro (+) hastaların %70'i fotosensitifdir [18]. UV ışık, endojen çözünebilir sitoplazmik antijenlerin (SsA, SsB, Sm gibi) plazma membranına translokasyonunu indükleyerek patojenik otoantikor oluşumuna yol açabilir [18].

Alopesi aktif hastalığın tipik bulgularındandır ve diffüz veya yamalı tarzda olabilir. Hastalığın remisyon döneminde saçların yeniden çıktığı görülebilir [15].

b. Eklem tutulumu:

Artralji ve hafif artritle birlikte sabah tutukluğu SLE'nin en sık ilk manifestasyonudur. Hastalığın izlemi sırasında %75'e yakın hastada gerçek artrit görülür [19]. Genelde intermitandır, simetrik olup tüm eklemlerde görülebilse de en sık el küçük eklemleri, el bilekleri ve dizler tutulur. Bazen geçiçi olabilir ve subjektif ağrı objektif artrit bulgularından daha belirgindir. Tenosinovit, SLE sinovitinin erken belirtisi olabilir ve tendon rüptürüne yol açabilir [19].

Artrit çoğu hastada ilk bulgudur ancak yanlışlıkla hastalar romatoid artrit olarak değerlendirilmiş olabilir. SLE hastalarında artropatide seyrek olarak nodül ve eklem deformitesi gelişir. Romatoid artrit ve SLE'nin bir arada olduğu *Rhupus overlap* bazı hastalarda görülebilir. Yüzde 10'a yaklaşan hastada romatoid artrit benzer el deformiteleri görülür [19]. Non-eroziv deformite bırakan bu durum, romatizmal ateşi takip eden artropatiye benzerliği nedeniyle *Jaccoud* artropatisi olarak adlandırılır. Başlangıçta subluksasyonlara bağlı deformite geri dönüşümlü iken, kontraktür ve kas atrofilerinden sonra kalıcı hale geçer. Ayaklarda, omuzda veya dizlerde de olabilir. Radyolojide erozyon olmaması ve deformitenin başlangıçta geri dönüşümlü olması ile romatoid artrit ayrıdır [19].

c. Myalji-Myozit

SLE hastaları kas ağrısı ve güçsüzlükten yakınabilirler. Artrite ikincil veya kortikosteroid ve antimalaryal kullanımıyla ilişkili myopati görülebilir. İlaveten gerçek kas inflamasyonu da olabilir [19].

d. Osteonekroz:

SLE'nin ileri dönemlerinde özellikle çok küçük bölgelere lokalize, sıklıkla kalçalarda akut eklem ağrısı, osteonekroz gelişiminin belirtisidir. Çoğu geniş seride, osteonekroz hastalarının %10'unda hastalığın herhangi bir döneminde görülmektedir [19].

Osteonekrozlu hastalar genelde daha gençtir ve lupus ile osteonekroz tanısı arası yaklaşık 4 yıldır. Osteonekrozlu hastaların %50-67'sinde ileri dönemlerde başka bölgeleri de etkilenecektir. Tipik olarak hastalıklarının seyri boyunca yüksek doz steroid alanlarda görülür. Henüz patogenezi konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Yeni bir vaka kontrol çalışmasında osteonekrozun, artrit öyküsü, steroid ve sitotoksik tedavi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [19]. Osteonekroz yaşam beklentisini azaltmamakla birlikte fiziksel yetersizlik oluşturmaktadır.

e. Renal tutulum:

Böbrekler, SLE'de en sık etkilenen organlardır. Böbrek yetmezliği veya nefrotik sendrom gelişene kadar hastalarda renal tutulum belirti

vermeyebilir. 1997’de yeniden değerlendirilmiş SLE klasifikasyon kriterlerinde, 24 saatlik idrarda 0.5g’ın üstünde proteinüri veya eritrosit, granüler, tübüler veya mikst silendirler olması ‘renal hastalık’ olarak kabul edilmiştir. Enfeksiyon yokluğunda hematüri (>5 eritrosit/hpf) veya pyüri (>5 beyaz küre/hpf) veya ikisinin birlikte olması ve serum kreatininde yükselme klinik böbrek hastalığının bulgusudur [20]. Işık mikroskopisine ek olarak elektron ve immün floresan mikroskopa yaklaşık tüm lupuslu hastaların böbrek biyopsisinde değişiklikler saptandığı bildirilmiştir [21].

Renal yetmezlik, mikroskopik hematüri, proteinüri, hipertansiyon, azotemi, trombositopeni, hipokomplementemi bulguları ile akut nefritik veya nefrotik sendrom veya “*rapidly progressive glomerulonephritis*” şeklinde semptomatik hale gelir. Persistan C3 veya CH50 kompleman düşüklüğü bazı hasta gruplarında böbrek hastalığının progresyonuyla ilişkili bulunmuştur [21]. Serolojik anormallikler, klinik renal tutulum bulgularının ortaya çıkışından aylar önce gelişebilir. İdrar sediment ve protein ekskresyonu miktarının izlenmesi tedavi monitorizasyonunda önemli takip kriterleridir. Standart böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi) glomerulonefritin ciddiyetini daha düşük oranda belirlemesi nedeniyle duyarlı olmayan indikatörlerdir [21].

“*Rapidly progressive glomerulonephritis*” gibi klasik bulguları olan vakalarda lupus nefriti tipini belirlemek için renal biyopsi ihtiyacı olmayabilir. Fakat lupus nefritine benzer klinik bulguları olanlarda renal biyopsi tanı tedaviye açıklık getirebilir. Anlamlı proteinüri ve idrar sediment anormallikleri olmadığı durumlarda ise renal biyopsi önerilmez.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) lupus nefritini ışık, immünfloresan ve elektron mikroskobu bulgularındaki değişikliklere göre sınıflandırmıştır. Sınıflandırma Tablo 2.4’de gösterilmiştir. En sık klas IV diffüz proliferatif glomerülonefrit görülürken, klas II ve klas V benzer sıklıklarda bunu takip etmektedir.

Tablo 2.4: WHO Lupus Nefriti sınıflaması

Klas I A	Normal veya minimal hastalık Bütün tekniklerle bulgu yok
Klas I B	IM ile normal, EM ve İF ile depozitler (+)
Klas II	Pür mezengiyal değişiklikler
Klas III A	Fokal segmental glomerulonefrit
Klas III B	Fokal proliferatif glomerulonefrit
Klas IV	Diffüz proliferatif glomerulonefrit
Klas V	Diffüz membranöz glomerulonefrit
Klas VI	İlerlemiş sklerozan glomerulonefrit

WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IM: ışık mikroskobu, EM: elektron mikroskobu, İF: Immunfloresan boyama

Lupus nefriti hastalarında hipertansiyon, renal hastalığın progresyonu ve mortalite ile ilişkilidir. Nefrit süresinin veya renal fonksiyonlardaki değişiklik oranının detaylı kaydedilmesi, reversibl ve irreversibl değişikliklerin saptanmasında önemli bir parametredir. Birçok çalışmada prognostik faktörler olarak bilinen aktif histolojik bulgularının (sellüler kresentler, fibrinoid nekroz, subendotelyal immün depozitler) kronik irreversibl morfolojik belirtilerle (interstisyel fibrosis, tübüler atrofi ve glomerular skleroz) kombine olduğu görülmüştür [22].

f. Pulmoner tutulum:

SLE'de pulmoner tutulum oldukça sıktır ve plevral efüzyon, plörezi, akut lupus pnömonisi, alveolar hemoraji, pulmoner hipertansiyon veya interstisyel akciğer hastalığı şeklinde görülebilir. Tutulum, göğüs radyoyojisi veya solunum fonksiyon testindeki insidental bulgulardan, akut-kronik hastalığa kadar geniş bir spektrum içerisindedir. Akut pulmoner hastalık, yaygın lupus aktivitesiyle ilişkili gelişirken; kronik pulmoner tutulum, diğer organlardaki hastalık aktivitesinden bağımsız ilerleyebilir. Havayolunun ciddi inflamasyonu pek görülmez ancak akut havayolu kapanması rapor edilmiştir [23].

Akut lupus pnömonisi ve alveolar hemoraji: Lupus pnömonisi sık değildir. Alveolo-kapiller üniteye akut hasar sonucu oluşur ve hayatı

tehdit eder. Altta yatan enfeksiyon bulgusu olmadan ani ateş, hipoksemi, dispne, akciğer grafisinde yamalı infiltrasyon ile karakterizedir. Alveolar hemorajik sendrom daha az görülür ve benzer prezentasyondadır. Akut respiratuar distress sendromu (ARDS) kliniğine benzer ve muhtemelen vaskülitte ikincildir. Akciğerlere kanamadan dolayı hemoglobinde düşme vardır ve mortal seyredebilir [23].

İnterstisyel akciğer hastalığı: Akut pnömoni sonrasında veya sinsi olarak gelişebilir. Radyolojik bulgular semptomlardan daha sık olabilir. Tedavi edilebilir inflamatuvar alveolit ile kronik fibrozisin ayrımının yapılması, uygun tedavi yaklaşımı için gereklidir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) idiyopatik pulmoner fibrosis evaluasyonunda önemlidir (buzlu cam görünümü: aktif inflamasyon; bal peteği benzeri retiküler patern: irreversible fibrosis) [23].

Plevral efüzyon: Genellikle hafif seyirlidir. Eksuda karakterinde ve bilateral olabilir.

Pulmoner hipertansiyon: Lupusun komplikasyonu olarak, artmış sıklıkta primer pulmoner hipertansiyon tanısı konmaktadır. Genel lupuslu popülasyonda %25 oranında görülür. Pulmoner hipertansiyon, anti-RNP antikor, romatoid factor (RF) ve antifosfolipid antikorları varlığında yüksek oranda görülür. Vaskülopati veya vaskülitin, platelet agregasyonu veya tromboembolinin, parankimal akciğer hastalığı veya vazokonstriksiyona bağlı vasküler oklüzyonun pulmoner hipertansiyon gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir [23].

g. Kardiyovasküler sistem tutulumu

SLE'de kardiyovasküler tutulum, son yıllarda artan oranlarda dikkati çekmektedir. Gelişmiş tanısal metodlarla prospektif çalışmalar sonucu kapak hastalıkları, myokardiyal disfonksiyon ve perikardiyal hastalıklar gibi hastalıkların prevalansı artmıştır [24].

Perikardit SLE'de en sık görülen kardiyak tutulum şeklidir. Otopsi serilerinde sıklık %60'a ulaşmaktadır. Hastalarda ekokardiyografi ile az miktarda perikardiyal efüzyona sıklıkla rastlanabilmektedir. Akut perikardit bazen lupusun ilk bulgusu olabilir [25].

Lupus ilişkili valvüler anormallikler, kapak disfonksiyonu varlığında veya yokluğunda kapakçıklarda kalınlaşma ve Libman-Sacks endokarditi (non-bakteriyel verrüköz endokardit) şeklinde olabilir. Ekokardiyografi ile %25'e yakın hastada valvüler anormallikler saptabilir, ancak ciddi valvüler disfonksiyon sık değildir. Libman-Sacks endokarditi olanlarda sıklıkla antifosfolipid antikor pozitifliği gösterilmiştir. Bunun patolojik önemi net değildir [26]. Libman-Sacks endokarditi infektif endokardite eğilim yaratır. Bu nedenle SLE hastalarında emboli geliştiğinde Libman-Sacks endokarditi araştırılmalıdır.

Myokardite bağlı aritmiler, ileti defektleri, kardiyomegali, taşikardi ve ani ölümler görülebilir. Klinik olarak silik olmasına rağmen, Doppler ekokardiyografi ile aktif dönem sol ventrikül disfonksiyonu %60 hastada saptanabilir. Non-invaziv tetkiklerle hastaların 1/3'ünde kardiyomyopati saptanmasına rağmen sık karşılaşılan klinik bir durum değildir. Hastalarda kalp yetmezliği gelişirse anemi, hipertansiyon ve üreminin kalp yetmezliğine katkısı araştırılmalıdır [24].

SLE morbidite ve mortalitesinde koroner arter hastalığının önemli rolü vardır ve bu popülasyondaki ölümlerin 1/3'ünden KAH sorumlu tutulmaktadır [27].

SLE'de bimodal mortalite modelinin tanımlanmasından sonra, koroner arter hastalığı, SLE hastalarında major mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmektedir. Bir çok SLE kohort çalışmasında klinik KAH prevalansı %6-10 arasında değişmektedir. Genel popülasyondaki kadınlarla karşılaştırıldığında SLE'li kadınlarda KAH gelişme riski 5-8 kat artmıştır. Bu risk, özellikle 55 yaşın altındaki kadınlarda belirgindir. Popülasyon kaynaklı çalışmalarda lupusta koroner arter hastalığından tahmin edilen mortalite oranı normal popülasyona göre 9 kat fazladır [28, 29].

Gerçek koroner vaskülit çok seyrekdir. Birçok çalışmada akselere aterosklerozun SLE'deki KAH'ın asıl nedeni olduğu belirtilmektedir. Akselere aterosklerozun nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. En çok kabul gören teori 'immün

kompleks birikiminin ilk intimal hasarı oluşturduğu ve ardından geleneksel risk faktörleri olan hastalarda aterosklerozun akselere gelişimi şeklindedir.

h. Nöropsikiyatrik tutulum

Nöropsikiyatrik semptomlar SLE 'de siktir. Santral, periferik ve otonom sinir sistemi tutulabilir.

Nöropsikiyatrik lupus;

a) Primer olaylar (direkt olarak immün aracılı merkezi sinir sistemi (MSS) hasarından kaynaklanan)

b) Sekonder olaylar (diğer organ hastalıkları ve tedavi komplikasyonları sonucu görülenler)

olarak ikiye ayrılabilir [30].

Nöropsikiyatrik lupusun patogeneğinde vaskülopati ve nadir olarak vaskülit, lökoaglutinasyon veya tromboza bağı vasküler oklüzyon ve antikor aracılı hücrese hasar veya disfonksiyonun rol aldığı düşünölmektedir. Multifokal serebral mikroenfarktlarla ilişkili mikrovasküler hasar predominant histolojik bulgudur, vaskülit ise nadirdir [30].

Non-narkotik analjeziklere yanıtız başağrıları lupuslu hastalarda en sık nörolojik bulgudur. Başağrısı migren tipinde olabilir ve diğer nörolojik bulgularla birlikte görölebilir. Nöbetler fokal veya jeneralize olabilir. Serebrovasküler olaylar parezi ve subaraknoid kanama gibi vaskülitte ilişkili veya korede olduğu gibi antikardiyolipin antikorlarla ilişkili olabilir. Frank psikozu SLE manifestasyonu olarak uzun süredir tanımlanmaktadır. Bazı hastalarda kortikosteroid kullanımı psikoz oluşumundan sorumlu tutulurken, steroidin kesilmesi lupusu alevlendirerek psikozun kötüleşmesine yol açabilir. Organik beyin sendromu, sıklıkla değışik derecelerde hafıza bozukluğu, apati, oryantasyon ve entellektüel kayıp ile başlayabilir. Ciddi vakalarda ajitasyon, deliryum, stupor, koma görölebilir. Semptomatik organik beyin sendromu %20'ye varan hastada rapor edilmiştir. Formal nöropsikolojik testlerle bu hastaların %20-70'inde SLE aktivitesinden bağımsız limitli

kognitif bozukluk rapor edilmiştir. Demans, devam eden nöropsikiyatrik lupus veya antifosfolipid antikorlarla ilişkili çoklu enfarklara bağlı olabilir [30].

Tanı için klinik değerlendirme ve sepsis, üremi ve ciddi hipertansiyonun ekarte edilmesi gerekir.

i. Lenfadenopati-Splenomegali

Lenfadenopati, hastaların %40'ında görülen bir durumdur. Genelde hastalık başlangıcında ya da alevlenmelerle birlikte görülür. Lenf nodları, tipik olarak yumuşak kıvamlıdır, hassas değildir ve genelde konglomere olmazlar. Servikal, aksiller ve inguinal bölgede bulunma eğilimindedirler. Lenfadenopatileri olan hastaların konstitüsyonel semptomları daha ön plandadır. Lupus aktivitesiyle uyumsuz lenfadenopatileri olan hastalara lenf nodu biyopsisi yapılmalıdır [1].

Splenomegali, hastaların %10-45'inde görülür. Genellikle aktif hastalığın bir parçasıdır ve sitopenilerle ilişkili olması gerekmez. SLE'de, splenik atrofi ve fonksiyonel hiposplenizm de rapor edilmiştir ve bu durum ciddi septik komplikasyonlara yakınlık yaratabilir [1].

j. Hematolojik tutulum

SLE'de hematolojik anormallikler yaygındır ve hastalığın başlangıç semptom ve bulgusu olabilirler. Major klinik bozukluklar; anemi, lökopeni, trombositopeni ve antifosfolipid sendromudur.

Anemi, SLE'de yaygındır ve hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterir. Patogenezinde; kronik hastalık anemisi, hemoliz (otoimmün veya mikroanjiopatik), kan kaybı, renal yetmezlik, ilaçlar, enfeksiyonlar, hipersplenizm, miyelodisplazi, miyelofibrozis ve aplastik anemi rol oynayabilir. Kronik inflamasyona bağlı, eritropoez supresyonu sık görülür. Aşık otoimmün hemolitik anemi hastaların %10'unda rapor edilmiştir ancak hastalarda aşık hemoliz olmadan da Coombs testi pozitifliği görülebilmektedir. Kan kaybı ya ilaçlara (non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve kortikosteroid) bağlı gastrointestinal sistemden ya da artmış menstrual kanama sonucu görülebilmektedir. Bu durumlarda demir eksikliği anemisi sıktır [1].

SLE'de mikroanjiopatik hemolitik anemi, tek başına ya da trombotik trombositopenik purpuranın (TTP) diğer bulgularıyla birlikte (ateş, trombositopeni, böbrek tutulumu, nörolojik semptomlar) görülebilir. Periferik yaymada şistositlerin görülmesi ve artmış laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri hastalığın özelliğidir. Jeneralize SLE aktivitesiyle birlikte görülüyorsa TTP-benzeri hastalık adını alır ve immünsupresif tedavi fayda sağlayabilir. Antifosfolipid antikor varlığında da benzer bir sendrom meydana gelir.

Lökopeni de SLE'de sıktır ve genellikle hastalık aktivitesiyle ilişkilidir. Lökosit sayısının $<4500/\text{mm}^3$ olması hastaların %30-40'ında görülen bir durumdur. Ciddi lökopeni ($<500/\text{mm}^3$) nadirdir. Lenfositopeni ($<1500/\text{mm}^3$) ise hastaların yaklaşık %20'sinde görülür [1].

Hafif trombositopeni, (trombosit sayısı $100.000-150.000/\text{mm}^3$) hastaların %25-50'sinde görülür. Hastaların sadece %10'u kadarında trombosit sayısı $<50.000/\text{mm}^3$ 'dir [1]. SLE'de trombositopeninin en sık sebebi, immün aracılı trombosit yıkımıdır ancak mikroanjiopatik hemolitik anemi ve hipersplenizm sonucu da görülebilir. İdiopatik trombositopenik purpura (ITP) SLE'nin ilk bulgusu olabilir ve diğer semptomlar yıllar içerisinde eklenebilir [1].

k. Gastrointestinal tutulum

SLE'de gastrointestinal semptomlar hastalığın kendisine, üremiye veya ilaçlara bağlı olarak sıktır. Anoreksi ve bulantı kusma %50'ye yakın görülür. Rekürren non-infeksiyöz farenjit ve oral ülserler sıktır. Lupuslu hastaların özefagus 1/3 üst kısmında muhtemelen vaskülite ikincil olarak motilite azalmıştır. Primer peritonit ve arterite bağlı sıklıkla terminal ileum veya çekumda iskemik nekroz gelişebilir. Akut pankreatit lupuslu hastaların %8'inde görülebilir. Seyrek olarak kronik inflamatuvar barsak hastalıkları ile birlikte olabilir. %30'a yakın hastada, hastalığa veya ilaçlara bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde hafif bozukluk olabilir. Daha ciddi karaciğer hastalığı ise tanımlanmamış otoimmün hepatit, primer biliyer siroz ve enfeksiyon kaynaklıdır. Otoimmün hepatit ve primer biliyer sirozda artralji, Raynaud fenomeni ve ANA, sıklıkla pozitifdir [1].

I. İlaça bağlı lupus

Daha önce SLE'yi düşündüren bulguları yokken, ilaç alımı sonrasında lupus benzeri hastalık oluşması ve ilacın kesilmesinden sonra bulguların kaybolması ile karakterizedir. Prokainamid, metil-dopa, hidralazin, klorpromazin, izoniazid klinik tablo ile ilişkisi gösterilmiş ilaçlardır. Klinik bulgular artralji, makülopapüler döküntü, serozit, ateş, anemi ve lökopeni şeklinde görülebilir. ANA, nükleer histon antikolarınca oluşturulur ve homojen paterndedir. Anti-histon antikolar, ilaca bağlı lupus için karakteristiktir fakat spesifik değildir. Etken ilacın kesilmesinden 4-6 hafta sonra hastalık kaybolur fakat ANA pozitifliği 6-12 ay devam edebilir [31].

m. Gebelik ve lupus

Aktif lupuslularda gebelik, özellikle nefrit ve hipertansiyonu olanlarda, hastalığın alevlenmesiyle ve fetus için kötü prognozla ilişkilidir. Diğer taraftan, hastalığı 4-6 aydır remisyonda olanlarla normal gebelerin gebelik sonucu benzerdir. Bu konuda son kontrollü çalışma sonuçları çelişkilidir. Bir çalışmada gebelerde artmış alevlenme oranı bulunmuştur. Maternal Anti-Ro pozitifliği olan kadınlarda özellikle ikinci trimesterde düşük insidansı artmıştır. Bu nedenle tekrarlayan mid-trimester düşüklüklerinde antifosfolipid antikoru bakılmalıdır [1].

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

Anemi, lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni SLE'nin sık görülen bulgularındandır. Anemi; kronik hastalık, üremi, GİS'ten ilaçlara bağlı kronik kan kaybı, Coomb's pozitif veya negatif hemolitik anemiye bağlı olabilir. Lökopeni, genelde 2500-4000 /mm³ arasındadır ve otoimmün lökopeni aktif hastalığa eşlik eder. Lökopeni, immünsupresif tedavi veya enfeksiyonlara da sekonder olabilir. Trombositopeni, izole veya sistemik hastalığın belirtisi olarak bulunabilir. İlaç ve enfeksiyonlar trombositopeni nedeni olarak ekarte edilmelidir. Trombositopeni sonucu peteşi ve purpura gelişebilir [32].

Aktif hastalıkta eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) sıklıkla yükselir. Kompleman düzeyleri özellikle C3 ve C4, immün komplekslerce kullanıma bağlı olarak aktif SLE'de azalmıştır ve özellikle nefritik aktiviteyi yansıtır. Total hemolitik aktivite (CH50) tüm kompleman fonksiyonunu gösterir. C3 ve C4'ün ölçülmesi, fonksiyonlarını dikkate almadan dolaşımdaki düzeylerini verir ve bu amaçla en sık kullanılan testlerdir [32].

Otoantikor üretimi SLE'de major immünolojik bozukluklardan birisidir. Bu antikorlar hastanın kendi molekülüne (nükleus, sitoplazma, hücre membranı, koagulasyon faktörü veya immünooglobulin) karşı direkt olarak etkilidir. ANA en karakteristik otoantikordur ve %95'ten fazla hastada pozitifdir. Anti ds-DNA ile anti-Sm antikoru, SLE'ye özgüdür ve aynı zamanda SLE'de tanı kriterleri arasında yer alırlar.

Ancak bazı antikorlar belli hastalıklar tutulumları için daha spesifiktir. Anti-dsDNA antikorların önceleri SLE hastalık aktivitesini yansıttığına inanılırken klinik tecrübeler DNA antikorları ve komplemanların klinik hastalık aktivitesinin optimum prediktörleri olmadığını belirtmektedir. Anti-dsDNA sadece renal hastalık aktivitesiyle koreledir. Hastaların %5'i ANA veya LE hücrelerini göstermez ve 'ANA negatif SLE' olarak adlandırılır. Bu hastalarda daha fazla cilt döküntüsü, fotosensitivite, Raynaud fenomeni ve serozit görülür. Bu hastaların bazılarında Anti Ro antikoru saptanmıştır [32].

2.1.7. Tanı Kriterleri

SLE tanı kriterleri olarak 1982'de revize edilen ve 1997'de yeniden güncelleştirilen tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.5) [33].

Tablo 2.5: 1997’de revize edilmiş, SLE tanı kriterleri

1-Malar raş: Yanaklarda ve burun sırtında, düz veya kabarık, nazolabial olukları koruyan, sabit eritem
2-Diskoid raş: Keratotik skarlar ve foliküler tıkaçlar gösteren, deriden kabarık eritemli plaklar
3-Fotosensitivite: Hasta öyküsünde veya hekim gözleminde güneş ışığına reaksiyon olarak gelişen döküntü ve/veya hastalık belirtilerinde ağırlaşma
4-Oral ülserler: Hekim tarafından görülen aprısız, mum alevi şeklinde oral veya nazofarengeal ülserasyon
5-Artrit: İki veya daha fazla periferal eklemde erozyon oluşturmayan artrit
6-Serozit: a) Plevrit; tipik plevrit ağrısı öyküsü veya plevral frotman veya plevral efüzyon bulguları veya b) Perikardit; perikard frotmanı veya EKG bulgusu veya perikardiyal efüzyon bulguları
7-Böbrek hastalığı: a) <0,5g/gün veya 3(+)'ten fazla persistan proteinüri veya b) Hücre silindirler (eritrosit, hemoglobin, granüler, tübüler veya karışık)
8-Nörolojik tutulum: Metabolik bozukluğa (üremi, ketoasidoz veya elektrolit inbalansı) veya bir ilaca bağlı olmayan konvulzyonlar ve psikoz
9-Hematolojik bozukluklar: a) Retikülositozun eşlik ettiği hemolitik anemi veya b) Lökopeni (en az iki kez <4000) veya c) Lenfopeni (en az iki kez <1500) veya c) Trombositopeni (<100000) (ilaca bağlı olmamalı)
10-İmmunolojik bozukluklar: a) Anti-dsDNA pozitifliği veya b) Anti-Sm pozitifliği veya c) Antifosfolipid antikor pozitifliği *Anti-kardiyolipin IgM ve G pozitifliği veya *Lupus antikoagulanı pozitifliği veya *Altı aydan beri devam eden yalancı pozitif sifiliz testleri (VDRL pozitif, TPHA negatif)
11-ANA pozitifliği: 1/80 ve üzerindeki titrelerde (ilaca bağlı olmamalı)

Anti-dsDNA: anti-çift sarmallı DNA antikor, Anti-Sm: anti-Smith antikor,
ANA: anti-nükleer antikor, VDRL: “Venereal Disease Research Laboratory test”,
TPHA: “Treponema pallidum hemagglutinyasyon assay”

Kesin tanı için 4 kriter gerekirken, 3 kriterin pozitif olması halinde muhtemel tanıdan söz edilebilir. Gerçekte SLE'nin ilk belirti ve bulgularının ortaya çıkışından 4 kriter sağlanana kadar bir zaman periyodu geçmektedir. Bundan dolayı, klasifikasyon kriteri SLE tanısının onaylanması için gereklidir. Longitudinal takip çalışmalarında 'inkomplet lupus' olarak adlandırılan indifferansiye bağ dokusu hastalığı hastalarının bazılarının SLE klasifikasyon kriterlerini sağladığı gösterilmiştir [34].

2.1.8. Klinik Seyir

SLE'de hastalık aktivitesi temel olarak, alevlenme (*remittan relapsing pattern*), kronik aktif hastalık ve uzun sessiz dönem şeklinde 3 seyirdedir. Yüzde 20'den az hastada, uzun sessiz dönem izlenir. En sık görülen hastalık paterni, kronik intermitan gidiştir. Bununla birlikte önemli sayıda hastada genellikle tedaviye bağlı tam ve tedavi kesildikten sonra 10-30 yıl süren remisyonlar görülebilir. Bir yıl ve üzerindeki remisyonlar hastalık süresi 20 yıl olanlarda %50'ye ulaşmaktadır [35]. Çok merkezli Avrupa çalışmasında ise tanıdan 10 yıl sonra bile hastalık aktivitesinin devam ettiği gösterilmiştir [36]. Hopkins kohort çalışmasına göre tanıdan 5-10 yıl içinde yeni organ ve sistem tutulumu devam etmektedir [6]. Daha önce ağır hastalık geçirmiş olanlarda da remisyon sağlanabilir. Ancak major organ hasarı prognostik değerlendirmede önem kazanmaktadır.

Remisyonlar sırasında genellikle immünolojik testlerde düzelme görülmekle birlikte sürekli anormal seroloji gösteren hastalar bildirilmiştir. Ancak anti-dsDNA titresinde yükselme ve kompleman komponentlerinde düşmenin hastalık alevlenmelerini tahmin etmede değerli olduğu kabul edilmektedir [35]

Zamanında ve agresif tedavi, mortaliteyi azaltıp organ yetmezliğini önleyebilir. Organ yetmezliği, özellikle renal yetmezlik, önemli bir mortalite nedenidir. Renal yetmezliğin risk faktörleri ise hipertansiyon, sigara ve tedaviye uyumsuzluktur. SLE'de morbidite zaman içinde direkt olarak hastalığın etkisi veya kortikosteroid tedavisine bağlı olarak gelişir. Prospektif bir çalışmada yüksek doz günlük prednizonla katarakt,

avasküler nekroz, inme, diyabet ve hipertansiyonda artış görülmüştür. Kümülatif prednizona bağlı olarak katarakt, osteoporotik kırık ve koroner arter hastalığında artış vardır [37].

SLE'de çoğu çalışmada zaman içinde sağ kalımda artış olduğu görülmüştür. Son yıllarda düzelme göstermekle birlikte SLE 'de mortalite halen yüksektir ve normal popülasyona göre 3 kat daha fazladır. Retrospektif serilerde hastaların >%90'ının 5 yıldan uzun yaşadığı saptanmış ve sağkalım 10 yılda %75-85 olarak tespit edilmiştir. 20 yılda sağkalım %65 olarak tahmin edilmektedir.

Hastalığın erken döneminde, aktif hastalık ve enfeksiyonlar %50 ile SLE 'deki ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Üçüncü dünya ülkelerinde enfeksiyonlar en sık ölüm nedenidir fakat bu oran değişmektedir [38]. SLE hastaları kapsüllü bakteri (pnömokok), salmonella, viral enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, herpes) ve fungal enfeksiyonlara eğilimlidir. Steroid ve diğer immün supresif tedaviler bu hastalarda fırsatçı enfeksiyon riskini artırır.

Kardiyovasküler hastalıklar geç SLE ölümlerinin major nedenidir. İsveç'ten yapılan bir çalışmada ölümlerin %76'sının nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Hem morbidite hem mortaliteyi asıl etkileyen hızlanmış aterosklerozdur. Genç SLE'li kadınlarda myokard enfarktüsü riski genel popülasyona göre 52 kat artmıştır [39].

SLE'de kortikosteroid kullanımı ile birlikte KAH riski artmaktadır. Anti-malaryal ilaçların kullanımı özellikle steroidlere bağlı hiperkolesterolemiyi azaltmakta ve bu nedenle profilaktik önem kazanmaktadır [40].

SLE'de geç komplikasyonlar kısmen otoimmün inflamatuvar hastalığın kendisine veya önceki ve devam etmekte olan tedavilere bağımlı olsa da ayrımı yapılmalıdır. Hızlanmış ateroskleroza bağlı anjina, myokard enfarktüsü, hipertansiyon ve periferik damar hastalığına ilaveten kognitif disfonksiyon ile kendisini gösteren demans, osteoporoz ve avasküler nekroza bağlı kemik hastalığı, kronik renal yetmezlik, kronik

yorgunluk, fibromyalji benzeri semptomlarla yaşam kalitesindeki azalma, geç dönemdeki diğer sorunlar arasında sayılabilir.

2.1.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

SLE oldukça heterojen manifestasyonlarla seyrettiği için hastaların sistematik olarak, dikkatli şekilde değerlendirilmesi gerekir. Düzenli kontroller sırasında hastaların hastalığa uyumu, koruyucu önlemler ve tedavi ele alınır. Takip sırasında ESH, tam kan sayımı, periferik yayma, idrar tetkiki, kreatinin klerensi, 24 saatlik idrarda protein atılımı, C-reaktif protein (CRP), sistem tutulumu ve ilaç toksisitesine göre gerekli diğer testler yapılır. ESH, aktif hastalık sırasında sıklıkla yükselirken hastalık aktivitesinin monitörizasyonunda faydalı değildir. CRP, sıklıkla normal veya artrit ve seroziti olan hastalarda hafif yüksek bulunur. CRP yüksek ise hastalar özellikle enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir.

Hastalık aktivitesinin kaydedilmesi için geliştirilmiş *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*, *the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)* indeks gibi standardize metodlar vardır [41]. Kullanılan indeks klinik çalışmaya göre değişir. Çoğu kişi SLEDAI'yi en kolay kullanılabilir indeks olarak değerlendirmektedir. Bu indekste lupusun en sık ve en önemli manifestasyonlarını kapsayan 24 bulgu yer almaktadır (Tablo 2.6). SLEDAI'de maksimum skor 105 iken 40'ın üzerinde çok nadir görülür. SLEDAI, "*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment*" (SELENA) çalışmasıyla modifiye edilmiştir ve bu modifikasyon SELENA-SLEDAI sistemi olarak bilinmektedir. SELENA-SLEDAI bazı tanımlamalara açıklık getirmekle birlikte, temel skorlama sistemini değiştirmemiştir [42].

Tablo 2.6: Sistemik Lupus Eritematosus Hastalık Aktivite İndeksi, SELENA Modifikasyonu

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSUS HASTALIK AKTİVİTE İNDEKSİ
SELENA MODİFİKASYONU

Doktor Global Değerlendirmesi: 0 1 2 3

Puan	Tanı	Açıklama
8	Nöbet	Metabolik, enfeksiyon veya ilaç dışı, yeni başlamış nöbet
8	Psikoz	Gerçekleri değerlendirme yetisinde bozulma (Halüsinasyon, inkoherans, bizar dezorganize davranışlar) (İlaç ve üremiyi ekarte ediniz)
8	Organik Beyin Sendromu	Ani başlayan oryantasyon, hafıza ve diğer entelektüel fonksiyonlarda bozulmayla birlikte klinik bulgularda fluktuasyon artı aşağıdakilerden en az ikisi: Algıda bozukluk, anlamsız konuşma, uykusuzluk, gün içi uyku hali, artmış veya azalmış psikomotor aktivite (Metabolik, infeksiyöz veya ilaç dışı)
8	Görme bozukluğu	SLE'nin retinal değişiklikleri (Sitoid body, retinal hemoraji, seröz eksuda veya koroid hemoraji veya optik nörit) (Hipertansiyon, enfeksiyon, ilaç dışı)
8	Kraniyal sinir defekti	Kraniyal sinirlerde yeni başlayan duyuşal veya motor nöropati
8	Baş ağrısı	Non-narkotik analjeziklere yanıtı şiddetli persistan baş ağrısı, migren tipi olabilir
8	SVO	Ateroskleroz dışı yeni başlayan serebrovasküler olay
8	Vaskülit	Ülserasyon, gangren, duyarlı parmak nodülü, periungal enfarkt, splinter hemoraji veya biyopsi veya anjiyografide vaskülit bulgusu
4	Artrit	≥ 2 eklemde inflamasyon bulgusu (hassasiyet, şişlik, efüzyon)
4	Miyozit	Kreatin fosfokinaz/aldolaz yüksekliği ile ilişkili proksimal kas güçsüzlüğü/ağrısı veya EMG değişiklikleri veya miyoziti gösteren biyopsi bulgusu
4	Üriner silendir	Hem-granüler veya eritrosit silendirleri
4	Proteinüri	>0,5 g/gün
4	Hematüri	> 5 eritrosit/hpf (Taş, enfeksiyon veya diğer nedenler dışı)
4	Piyuri	>5 beyaz küre/hpf (enfeksiyon dışı)
2	Döküntü	İnflamatuvar tip döküntü
2	Alopesi	Anormal patchy veya diffüz alopesi
2	Mukozal ülser	Oral veya nazal ülserasyon
2	Plörezi	Frotmanlı veya efüzyonlu plevrötik göğüs ağrısı veya plevral kalınlaşma
2	Perikardit	Perikardiyal ağrı ve aşağıdakilerden en az biri frotman, efüzyon, EKG veya EKO bulgusu
2	Kompl. Düşüklüğü	CH50, C3, C4 düşüklüğü
2	Anti-DNA yüksekliği	
1	Ateş	Enfeksiyon dışı >38 °C
1	Trombositopeni	İlaç dışı < 100.000/mm ³
1	Lökopeni	İlaç dışı < 3.000/mm ³

2.1.10. Tedavi

Hastaların ilk önce hastalığa ve tedaviye uyumu sağlanmalıdır. Hastalık klinik spektrumunun çok geniş olması nedeniyle SLE'li hastalarda tedavi her hasta için özel olmalıdır. Aynı hasta için farklı dönemlerde hastalık aktivitesine veya o sırada tutulan sistem ve sistemlere göre tedavi farklılık gösterebilir.

Genel koruyucu önlemler olarak aşırı fiziksel ve psikolojik streslerden, ultraviyole ışıklardan kaçınılması ve güneşten koruyucu ve güneşten koruyucu kremlerin kullanılması önerilmelidir.

Semptomlar kontrol altına alındıktan sonraki dönemde alevlenmeler olabileceğinden yakın izlem ve idame tedavi gereklidir. İnaktif dönemde koruyucu önlemler dışında tedaviye gerek olmayabilir. Düzenli aralıklarla takip ve alevlenme belirtisi semptomlar olması durumunda hemen başvurması önerilerek hasta izlenir.

a. Kortikosteroidler: SLE tedavisinin köşe taşlarıdır. Hızlı etki süresi lupus aktivitesindeki inflamatuvar bulguları azaltır. Oral tedavide günlük düşük doz, orta doz (0.5 mg/kg) veya yüksek doz (1mg/kg) hastalığın bulgularına göre önerilir. Ancak gün aşırı steroid kullanımı lineer kemik büyümesini inhibe etmemesi, obezite, cushingoid görünüm ve steroid kesilme sendromunun daha az görülmesi nedeniyle tercih edilmektedir. Pulse steroid tedavisi ise ciddi ve hayati organ tutulumlarında verilir. Bu tedavide intravenöz metil prednizolon (500-1000mg) 3 gün ard arda uygulanır.

Kortikosteroid tedavi verilmeden önce hastaların bazal olarak kan basıncı ölçülmeli, kemik dansitometrisi, kan şekeri, potasyum düzeyi, lipid profili görülmelidir. Ayrıca tedavi süresince hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, hipokalemi, osteoporoz, avasküler nekroz, katarakt, kilo alımı, infeksiyon ve sıvı retansiyonu açısından dikkatli olunmalı ve yıllık kemik dansitometrisi çekilmelidir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra kademeli olarak steroid dozu azaltılır. Süratli doz azaltılması veya ilacın kesilmesi relaplara neden olabilir [43].

Artrit, artralji, deri bulguları, hafif ateş, hafif serozit bulguları ile seyreden hastalarda antimalarial tedavi ve gerekirse düşük veya orta dozlarda glukokortikosteroid tedavi kombinasyonu uygulanır. Ateş ve serozit bulgularının kontrolünün güç olduğu hastalarda major organ tutumunda uygulanan tedaviler uygulanabilir. Hematolojik tutulumda ise tutulumun ciddiyetine göre yüksek doz steroid, yüksek doz steroid+immünsupresif \pm IVIG (intravenöz immunoglobulin) düşünülebilir [43].

Aktif lupus nefriti, serebriti, periferik nöropati, gastrointestinal vaskülit, myokardit, lupus pnömonisi ve hayatı tehdit edici durum veya major organ tutulumlarında aktif hastalık tedavisi süratli ve agresif olmalıdır. Genellikle yüksek doz kortikosteroid ve immünsupresif ajanların etkin dozlarda kombinasyonunu gerektirir. Bu hastalarda tedaviye antimalaryal ilaçların eklenmesi, tedavinin etkinliğinin artırılması, antiagregan ve hipokolesterolemik etkilerinin yanında doz indirimlerini kolaylaştırır ve muhtemelen atak riskini azaltır [43].

b. Antimalaryal ilaçlar: Hidroksiklorokin, 4-aminokinolon türevi, en sık kullanılan antimalaryal ilaç olup 400mg/gün dozunda başlanır. 4-6 hafta içinde klinik yanıt beklenir. Bazı hastalarda 200mg ile idame edilir. Yanıt yoksa kinakrine (9-aminoakridin bileşiği) 100mg/gün dozunda geçilir. Kontrollü olmayan bir çalışmada kombine kullanımının mükokütanöz lezyonların yanı sıra major organ remisyonlarını da azalttığı gösterilmiştir [43].

Antimalaryallerin önemli immünomodülatör özellikleri vardır. Makrofaj ve dendritik hücrelerde proteozomda pH'yı arttırarak antijen prosesini ve sunumunu azaltır. Tedaviyi sınırlayan en önemli toksisite oküler birikimdir. Erken hasar geri dönüşümlü iken geç dönemde geri dönüşümsüz olabilir. Bu nedenle 6 ayda bir fundoskopik muayene ve görme alanı muayenesi önerilir [43].

Antimalaryal ilaçların diğer faydalı etkileri lipoprotein profillerine olumlu etkisi ve tromboembolik olaylara karşı profilaktik etkisidir. Klorokin 2,3 oksidoskualen-lanesterol siklaz üzerine etki ederek

kolesterol sentezini inhibe eder, fibroblastlarda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör aktivitesini stimüle eder ve HMG-CoA redüktaz (3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz) aktivitesini artırır. Tromboembolik olaylara karşı etkisinin ise platelet agregasyon inhibisyonuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir [43].

c. Non-streoidal anti-inflamatuar ilaçlar: NSAİ ilaçlar düşük doz steroid tedavisi başlamadan önce veya antimalaryellerle birlikte steroid dozunu minimize etmek ve alterne doz steroid tedavisi sırasında lupus aktivitesini baskılamak için ve kas-iskelet tutulumunda, hafif serozit ve ateş gibi sistemik semptomlar için kullanılır [43].

Yeni COX-2 (*Cyclooxygenase-2*) spesifik ilaçlarla gastrointestinal toksisitenin azalmasına rağmen diğer potansiyel yan etkiler sınırlanmamıştır. İlâveten platelet fonksiyonunu etkilemediği için antifosfolipid antikoru larda tromboza eğilim oluşturabilir. Koroner arter hastalığında risk artışı olduğu göz önüne alınmalıdır [44].

d. İmmüsupresif/Sitotoksik ilaçlar

İmmüsupresif/sitotoksik tedavi alan hastalar hematolojik toksisite, karaciğer ve böbrek yetmezliği ve infeksiyon olasılığı açısından yakın takip edilmelidir.

Siklofosfamid: Pulse siklofosfamid + pulse kortikosteroid kullanımının, uzun dönem takiplerde yalnız başına kortikosteroid kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir [45]. Major organ tutulumlarında ve hayatı tehdit edici durumlarda etkili olarak kullanılmaktadır. İntravenöz infüzyonda siklofosfamidle birlikte mesna da verilmelidir. Lupus nefritinde pulse tedavi aralıklarının yavaş açılmasında fayda vardır. Siklofosfamid tedavisi süresince miyelosupresyon, myeloproliferatif hastalıklar, malignansi, immüsupresyon ve hemorajik sistit açısından dikkatli olunmalıdır. Siklofosfamid tedavisi nedeniyle ovaryen yetmezlik, özellikle 40 yaş üzerinde ve kümülatif yüksek dozlarda daha sıktır [40].

Azatioprin: Aktif hastalık manifestasyonunda akut tedavide spesifik olarak kullanılmayıp, steroid bağımlılarda doz azaltmaya

yardımcı olarak veya tekrarlayan alevlenmelerde kullanılır. Kemik iliği toksisitesi ve hepatotoksisite görülebilir [40].

Mikofenolat Mofetil: Mikofenolat mofetilin (MMF), siklofosfamide göre daha spesifik sitotoksitesisi ve daha iyi yan etki profili vardır. MMF mikofenolik asite hidrolize olur ve lenfosit fonksiyonunda gerekli pürin sentezinin hız belirleyici enzimi inosin monofosfat dehidrogenazı inhibe eder. Bir çalışmada proliferatif lupus nefriti hastalarında kısa dönem intravenöz siklofosfamid tedavisini takiben mikofenolat mofetil veya azatiopürin ile idame tedavisinin uzun dönem siklofosfamid tedavisinden daha etkili ve güvenli olabileceği gösterilmiştir [46].

Siklosporin A: Selektif T hücre fonksiyonunu spesifik sitokinlerin (IL-2, IFN-gama) transkripsiyonunu bloke ederek inhibe eder. Siklosporin A'nın kendisinin de nefrotoksisite özelliği vardır. Bu nedenle tedavide ilk aşamada tercih edilmezler

Metotreksat : Metotreksat artiküler ve kütanöz semptomlara etkilidir, ancak organ tutulumlarında etkili değildir [40].

e. Diğer terapötik yaklaşımlar:

Tedaviye dirençli hastalarda plazmaferez / plazma değişimi fayda sağlayabilir. Hastalık aktivitesinin kontrol edilemediği durumda; randomize kontrollü çalışmalarda klasik tedavi yaklaşımlarına üstünlüğü gösterilmemiş olsa da anti-CD 20 antikor tedavisi kullanılabilir. Belinumab SLE hastalarında kullanım için onay almış ilk ilaçtır ancak yaygın olarak kullanıma henüz girmemiştir. Bortezomib ile çalışmalar devam etmektedir [47]

Kök hücre transplantasyonu için, hasta seçimi önemli ve komplekstir. Kök hücre transplantasyonu konvansiyonel tedaviye yanıtız hastalarda düşünülebilir ancak transplant sonrasında hastaların 1/3'ünde relaps olmuştur. Enfeksiyöz ve tedaviye bağlı komplikasyonların yüksek olması nedeniyle konvansiyonel tedaviye yanıtız hastalarda düşünülmelidir. Stromal kök hücre nakli ve gen tedavisi halen araştırılma aşamasındadır [48].

2.2. SLE'de Kardiyovasküler Risk ve Hipertansiyon

SLE morbidite ve mortalitesinde koroner arter hastalığının önemli rolü vardır ve bu popülasyondaki ölümlerin 1/3'ünden KAH sorumlu tutulmaktadır [27].

SLE'de bimodal mortalite modelinin tanımlanmasından sonra, koroner arter hastalığı, SLE hastalarında major mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilmektedir. Bir çok SLE kohort çalışmasında klinik KAH prevalansı %6-10 arasında değişmektedir. Genel popülasyondaki kadınlarla karşılaştırıldığında SLE'li kadınlarda KAH gelişme riski 5-8 kat artmıştır. Bu risk özellikle 55 yaşın altındaki kadınlarda belirgindir. Popülasyon kaynaklı çalışmalarda lupusta koroner arter hastalığından tahmin edilen mortalite oranı normal popülasyona göre 9 kat fazladır [28, 29].

35-44 yaş arası SLE'li kadın hastalar, Framingham Çalışması'daki aynı yaş grubundaki kadınlarla karşılaştırıldığında, SLE olan grupta myokard enfarktüsü oranının >50 kat artmış olduğu gözlenmişti [39]. SLE'li hasta gruplarında, non-invaziv testlerle gösterilmiş asemptomatik koroner arter hastalığı oranları da yüksektir. Hastaların yaklaşık %39'unda anormal kardiyak talyum sintigrafisi sonuçları, %16'sında anormal elektrokardiyografi bulguları, ve otopsilerin %42-54'ünde ateroskleroza ait bulgular olduğu görülmüştür [49-52].

SLE'de diğer bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin (hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, diyabet, obezite ve fiziksel inaktivite) prevalansı da artmıştır.

Gerçek koroner vaskülit çok seyrekdir. Birçok çalışmada akselere aterosklerozun SLE'deki KAH'ın asıl nedeni olduğu belirtilmektedir. Akselere aterosklerozun nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. En çok kabul gören teori immün kompleks birikiminin ilk intimal hasarı oluşturduğu ve ardından geleneksel risk faktörleri olan hastalarda aterosklerozun akselere gelişimi' şeklindedir.

2.2.1. İnflamasyonun Aterosklerozdaki Rolü

İnflamasyon, ani kardiyak ölümlerin yaklaşık %80'inde altta yatan neden olan aterotrombozun tüm evrelerinde rol alır. Erken dönemde okside LDL'ye, vasküler hasara veya enfeksiyona yanıt olarak dolaşımdaki veya o bölgedeki lökositler monositlere bağlanır. Daha sonra monositler köpük hücreye dönüşür, ardından yağlı çizgilenmeler başlar. Plak rüptürünün ara bölgesindeki tüm hücrelerin yaklaşık yarısı makrofajlardır. Aktive T hücre ve mast hücresi gibi diğer inflamatuvar hücreler endotele bağlanırlar. Tüm inflamatuvar hücreler, sonunda fibröz başlıkla korunmuş lipid havuzundan oluşan ateromatöz lezyon oluşturur. Monosit-makrofajlar metalloproteinaz salgılar ve bu proteolitik enzimler fibröz başlığı yıkar ve ruptüre yatkın hale gelir. Doku faktörü ve aterosklerotik debris ise arteryel kanın altında trombozu indükler. Düz kas hücreleri ilave monositleri çağırır ve sentezler. Bu lokal stimülasyon inflamatuvar yanıtı ve lokal prokoagulan etkiyi artırabilir .

Makrofaj, T lenfosit ve düz kas hücrelerinin aktivasyonu, adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi ilave mediatörlerin salınımına yol açar. IL-6, asıl prokoagulan sitokin olup fibrinojen, plazminojen aktivatör tip 1 ve CRP düzeyini artırarak inflamatuvar ve prokoagulan yanıtı artırır. IL 1, TNF ve CRP gibi inflamatuvar sitokinler sellüler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler ve lökositlerin vasküler endotele yapışmasına aracılık eder. CRP ayrıca monositlerin doku faktörü ekspresyonunu indükler ve bu glikoprotein koagülasyonda önemli rol oynar. Endotel aracılı nitrik oksit, vasküler tonusu idame eden vazoaaktif peptid olup hasarlı bölgelerde azalmıştır. Tüm bilinen kardiyovasküler hastalıkların seyrinde azalmış NO üretimi vardır. NO plateletlerin yapışmasını ve agregasyonunu inhibe eder, vazokonstrüksiyonu suprese eder, vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu ve lökositlerin yapışmasını azaltır. Bu nedenle NO fonksiyonunda azalma, proinflamatuvar ve protrombotik bir durum yansıtır.

2.3. Hipertansiyon ve Risk Değerlendirmesi

Yüksek kan basıncı birçok epidemiyolojik çalışmada koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, periferik arteriyel damar hastalığı, böbrek yetersizliği ve atriyal fibrilasyonun risk faktörü olarak tanımlanmıştır [53, 54].

Yüksek kan basınçlı bireylerde, kardiyovasküler hastalıkların diğer risk faktörleri (diyabet, insulin direnci, dislipidemi) ve hedef organ hasarı daha yaygındır. Risk faktörleri birbirleriyle etkileşebileceğinden, kan basıncının sadece hafif veya orta derecede yükselmesine rağmen, hipertansif hastaların genel riski artar.

2.3.1. Hipertansiyonun Tanımlanması ve Sınıflaması

Güncel Avrupa Hipertansiyon Derneği-ESC kılavuzu'na göre hipertansiyonun tanımlanması ve sınıflaması Tablo 2.7'de gösterilmiştir [55].

Tablo 2.7: Kan basıncı değerlerinin tanımı ve sınıflaması*

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre I hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre II hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre III hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı

*Tedavi edilmemiş bireylerde

İzole sistolik hipertansiyon, diastolik değerler <90mmHg olduğu sürece, sistolik kan basıncı (SKB) değerlerine göre belirtilen aralıklarda (1, 2 ve 3) sınıflandırılmalıdır. Sınıf 1, 2 ve 3 sırasıyla hafif, orta şiddetli sınıflamasına karşılık gelir.

2.3.2. Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı herkeste bir kaç kez, bir kaç farklı durumda ölçülmelidir. Kan basıncı sadece hafifçe yükselmiş ise, bir kaç aylık süre içerisinde ölçümler tekrarlanarak, bireyin 'olağan' kan basıncı için kabul edilebilir ve gerekiyorsa ilaç tedavisine başlama kararı verilir.

Kan basıncı belirgin artmışsa ya da hedef organ hasarı, diğer kardiyovasküler risk faktörleri, kanıtlanmış kardiyovasküler veya böbrek hastalığı eşlik ediyorsa, tedavi kararını vermek için daha kısa bir süre içinde tekrarlanan ölçümler gerekir. Tekrarlanan kan basıncı ölçümleri ilk birkaç ziyaret sonrasında kan basıncı yüksekliği kaybolan nispeten çok sayıda kişiyi belirlemek için gereklidir. Bu kişiler topluma göre daha sık kan basıncı ölçümü gerektirebilir ancak kardiyovasküler riskleri olasılıkla düşük olduğu için ilaç tedavisi gerekmebilir [56].

2.3.3. Ofiste veya Klinikte Kan Basıncı Ölçümü

Civanın tıbbi kullanımı bazı Avrupa ülkelerinde yasaklandığı için, civalı olmayan kan basıncı ölçüm cihazları giderek daha önemli hale gelmektedir. Bu cihazlar düzgün test edilmeli ve standartlaştırılmış protokollere göre denetlenmelidir [57]. Parmaklarda veya bilek üzerinde kan basıncı ölçen cihazlardan, hatalı sonuç verme olasılıkları nedeniyle, kaçınılmalıdır. Kan basıncının civalı bir tansiyon aleti ile eğitimli bir gözlemci tarafından oskültatuar teknikle ölçülmesi, ofis veya klinik ölçümleri için tercih edilen yöntem olmalıdır.

2.3.4. Ayaktan ve Evde Kan Basıncı İzlemi

Hem ayakta hem de evde kan basıncı ölçümleri prognoz ile yakından ilişkilidir [58]. Ölçümler sadece tedavi edilmeyen bireylerde değil, tedavi edilen hastalarda da tedavinin etkinliğini izlemek ve ilaçlara uyumu arttırmak amacıyla da yararlı olabilir. Ayrıca iki özel durumun teşhis edilmesini de sağlarlar; yüksek ofis kan basıncı ve normal ambulatuvar değerleri ile karakterize 'beyaz önlük' veya normal ofis kan basıncı ve yüksek ambulatuvar kan basıncı değerleri ile karakterize

'maskeli' hipertansiyon [59]. Hipertansiyonun tanımında, 24 saatlik izlem ve evde kan basıncı ölçümleri için kullanılan kan basıncı eşik değerleri, ofis veya klinik ölçüm değerlerinden farklıdır (Tablo2.8).

Tablo 2.8: Farklı kan basıncı ölçüm tipleri ile hipertansiyon tanımı için kan basıncı eşik değerleri

	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Ofis veya klinik	140	90
24-saatlik	125-130	80
Gündüz	130-135	85
Gece	120	70
Ev	130-135	85

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı

2.3.5. Hipertansif Hastaların Değerlendirilmesi

Güncel Avrupa Hipertansiyon Derneği-ESC kılavuzu hipertansif hastalarda bazı testlerin rutin yapılmasını önermektedir. Bunlar; açlık plazma glukozu, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, açlık trigliseridleri, potasyum, ürik asit, kreatinin, tahmini kreatinin klerensi (Cockcroft-Gault formülü ile) veya tahmini GFR (MDRD formülü ile), hemoglobin veya hematokrit için serum testleri, idrar analizi (mikroalbuminüri için strip testi ve sediment, strip testi pozitif ise kantitatif proteinüri) ve elektrokardiyografidir (EKG). Buna karşılık ekokardiyografi, karotis ultrasonografisi, ABI (ayak bileği-kol indeksi), fundoskopi ve nabız dalga hızı ölçümü önerilen testler olarak listelenmiştir. Açlık plazma glukozu >100mg/dL veya HbA1c %5,7-6,4 (Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) standardizasyonu) ise glukoz tolerans testi önerilir. Evde kan basıncı ölçümü veya 24 saatlik ayaktan kan basıncı takibi de önerilen testler arasındadır [55].

2.3.6. Hipertansiyonda Risk Sınıflaması

Farmakolojik tedaviye başlama kararı yalnızca kan basıncı düzeyine değil, aynı zamanda uygun bir öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri gerektiren toplam kardiyovasküler riske bağlıdır. Amaç; klinik kardiyovasküler ve böbrek hastalığı varlığını, subklinik kardiyovasküler hastalık varlığını ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik edip etmediğini belirlemektir.

Oluşmuş kardiyovasküler ve böbrek hastalığı, kan basıncı düzeyi ne olursa olsun, sonradan gelişebilecek kardiyovasküler olay riskini dramatik olarak artırır. Bu durum, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin birlikteliğinde de söz konusudur, buna diyabet de dahildir.

Diğer risk faktörlerinin eşlik etmesi (sigara, plazma kolesterolünde artış, diyabet, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü) hafif kan basıncı yüksekliğinin getirdiği riske büyük ölçüde katkı yapar. SCORE risk tablosu kullanılarak risk sınıflaması her hipertansif hastada asgari gerekliliktir [60].

Hedef organ hasarı, vasküler hastalık sürecinde bir ara aşama ve genel kardiyovasküler riskin bir belirleyicisidir. Bu nedenle, organ tutulumu belirtileri dikkatle araştırılmalıdır.

Sokolow-Lyons indeksi, Cornell voltaj QRS süresi çarpımı ya da yeni geliştirilen Novocode hesaplamasına göre tespit edilen elektrokardiyografik sol ventrikül hipertrofisi (SVH) kardiyovasküler olayların bağımsız bir öngördürücüsüdür [61]. EKG, SVH gerilemesini belgeleyecek bir araç olarak da kullanılabilir [62].

Ekokardiyografi (EKO) SVH tanısı ve kardiyovasküler riski öngördürmede elektrokardiyografiden daha duyarlıdır ve genel riskin daha hassas değerlendirilmesine ve tedavinin yönlendirilmesine yardımcı olabilir. EKO ile saptanan kardiyak anomaliler sol ventrikül kütlesi geometrik SVH tipini daha doğru değerlendirir ve öngördürücü değeri vardır [63].

Ayrıca hedef organ hasarının değerlendirilmesinde karotis ultrasonografisiyle intima-medya kalınlığı (IMK) ölçümü veya plakların varlığının gösterilmesi, ayak bileği-kol indeksi ölçümü, karotis-femoral nabız dalga hızı ölçümü, böbrek fonksiyon testleri ve mikroalbuminüri ölçümü kullanılabilir [56].

Subklinik organ hasarının SCORE'dan bağımsız olarak kardiyovasküler ölümü öngördüğü kanıtlanmıştır ve bu birliktelik özellikle düşük ve orta riskli (SCORE %1-4) bireylerde risk değerlendirmesini düzeltebilir [64].

2.3.7. Kim Tedavi Edilmeli ve Ne Zaman Tedaviye Başlanmalı?

Antihipertansif tedaviye başlama kararı, kan basıncı ve toplam kardiyovasküler riske bağlıdır. Tekrarlanan ölçümlerde evre 2 veya 3 hipertansiyonu olan hastalar tedavi adaydırlar. Plasebo kontrollü çalışmaların büyük bir kısmı, bu kan basıncı değerleri olan hastalarda, kan basıncının düşürülmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi, toplam risk düzeyinden bağımsız olarak azalttığını göstermiştir.

Evre 1 hipertansiyonlu hastalarda tedavinin yararına dair kanıtların yetersiz olduğu düşünülmektedir.

Farmakolojik tedaviye başlamanın ivediliği toplam kardiyovasküler risk düzeyine bağlıdır. Yüksek riskli hipertansif hastalarda kan basıncı kontrolünü sağlamada gecikme olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. İlaç tedavisi, evre 3 hipertansiyonun yanı sıra, evre 1 ve 2 hipertansiyonu olan yüksek veya çok yüksek kardiyovasküler riskler altındaki hastalara da vakit kaybetmeden başlanmalıdır.

Toplam kardiyovasküler riski orta düzeyde olan evre 1 ve 2 hipertansif hastalarda ilaç tedavisi birkaç hafta, başka risk faktörü olmayan evre 1 hipertansiyonu olanlarda birkaç ay gecitirilebilir. Ancak bu hastalarda dahi, uygun bir süre ilaç dışı önlemler sonrasında kan basıncı kontrolü sağlanamaması ilaç tedavisi eklenmesine yol açabilir.

Genel olarak organ hasarı gelişmeden ya da geri döndürülemez hale gelmeden, hastalara erken dönemde kan basıncı düşürücü tedavi verilmelidir.

Yüksek normal kan basıncı olan diyabetli hastalarda antihipertansif tedavi başlanması şu anda prospektif çalışma kanıtlarıyla desteklenmemektedir. Ancak böyle hastalarda sublinik organ hasarı özellikle mikroalbuminüri ya da proteinüri varsa tedaviye başlanması sağduyulu bir öneri olarak görülmektedir.

Diyabet ve kardiyovasküler olay öyküsünün eşlik etmediği yüksek normal kan basınçlı olgularda hipertansiyon başlangıcının geciktirilmesi dışında tedavi yararına dair çalışma kanıtı mevcut değildir.

Yaşam tarzı önlemleri ve yakın kan basıncı izlemi, düşük veya orta ek riski olan, yüksek normal kan basınçlı bireylere önerilmelidir [55].

2.3.8. Kan Basıncı Hedefleri

Tüm hipertansif hastalarda SKB'nın <140mmHg (ve DKB <90mmHg) düşürülmesini önermek için yeterli kanıt mevcuttur.

Önceki hipertansiyon kılavuzlarında [55], diyabetik ve çok yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda daha düşük bir SKB (<130mmHg) hedeflenmesine rağmen; sonrasında yapılan geniş ölçekli çalışmaların (ONTARGET, INVEST ve VALUE) analizleri, yüksek riskli hipertansif hastalarda, sistolik kan basıncının <130mmHg'nin altına düşürülmesinin inme haricinde bir avantajının olmadığını, hatta zararı bile olabileceğini düşündürmektedir. SKB<130mmHg'nin altına düşürülmesi sonrası gelişebilecek bir J-eğrisi fenomeninin göz ardı edilemeyeceğine dikkat çekilmektedir [65].

Mevcut verilere dayanarak, tüm hipertansif hastalarda kan basıncının, SKB/DKB 130-139 / 80-85mmHg aralıklarındaki değerlere, olasılıkla da bu aralıkların düşük değerlerine yakın düzeylere indirmek önerilmektedir [56].

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Ünitesi'nde gerçekleştirildi. Ocak 2011 ve Ocak 2013 tarihleri arasında HÜTF Romatoloji Polikliniği'nde görülen SLE hastaları çalışmaya dahil edildi. 1997'de revize edilmiş ACR kriterlerine göre SLE tanısını karşılayan, 18 yaşından büyük olan, gebe olmayan, ambulatuvar kan basıncı takibi için kontraendikasyonu bulunmayan ve çalışmaya katılmak için gönüllü olan 92 hasta çalışmaya alındı. İki hasta ambulatuvar kan basıncı ölçümleri uygun yapılamadığı için çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma başlangıcında Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun onayı alındı (Onay tarihi ve numarası: 30.09.2010, LUT 10/62-20).

3.2. Kullanılan Gereç ve Yöntem

Hastalar, poliklinik başvuruları sırasında, ayrıntılı olarak değerlendirildi. Hasta bilgileri için bir bilgisayar dosyası oluşturuldu ve tüm bilgileri oluşturulan bilgisayar dosyasına kaydedildi.

Her hastanın yaşı, cinsiyeti, tanı yaşı, hastalık süresi (ay olarak) kaydedildi. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Ünitesi'ndeki takiplerine ait dosya bilgileriyle birlikte değerlendirilen hastaların kümülatif semptom ve bulguları sorgulandı. Sorgulama, Tablo 3.1'de gösterilen tanımlamalara göre yapıldı. Dosyada belirtilmiş ek organ ve sistem tutulumları ve biyopsi sonuçları not edildi. Hastalık başlangıcından itibaren gözlenen ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-fosfolipid antikor (IgM/G), anti-kardiyolipin antikor (IgM/G), beta2 glikoprotein, lupus antikoagulanı (LA), hasta kayıtları incelenerek değerlendirmeye alındı.

Hastalık tanısından bu yana aldıkları tüm tedaviler (pulse steroid, düşük ya da yüksek doz po steroid tedavisi, anti-malaryal tedavi, immunsupresif tedaviler, asetil salisilik asit, varfarin) detaylı olarak not

edildi. Pulse steroid tedavisi, 500 ve 1000mg/gün IV metilprednizolon tedavisi olacak şekilde tanımlandı. 30mg/gün ve üzeri prednizolon eşdeğeri steroid tedavisi yüksek doz po steroid tedavisi olarak değerlendirildi.

Hastalığın kümülatif değerlendirmesi yanında, tüm hastaların varsa diğer medikal hikayeleri de değerlendirildi. Hastalar, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebro vasküler olay ve diğer trombotik olay hikayeleri açısından ayrıca sorgulandı. Kardiyovasküler girişim hikayeleri olup olmadığına bakıldı, varsa, sonuçları not edildi.

Tüm hastaların sigara kullanım durumları (paket/yıl hesabı yapılarak), kadın hastaların gebelik, düşük ve menapoz durumları değerlendirildi. Kullanmakta oldukları tüm ilaç tedavileri sorgulandı. Antihipertansifler ve antihiperlipidemikler ayrıntılı olarak sorgulandı. Halen kullanmakta oldukları steroid dozları mg/gün cinsinden değerlendirildi. 15mg/gün'ün altı prednizolon eşdeğeri steroid kullananlar düşük doz, 15mg/gün ve üzeri yüksek doz prednizolon eşdeğeri steroid kullananlar orta ve yüksek doz steroid tedavisi alanlar olarak sınıflandırıldı. Alternatif doz steroid tedavisi alıp almadıkları sorgulandı.

Soygeçmişleri, ailede kardiyovasküler hastalık varlığı (birinci derece akrabalarda; kadınlarda 65 yaşından önce, erkeklerde 55 yaşından önce kalp hastalığı varlığı) ve otoimmün hastalık varlığı yönünden sorgulandı.

Tablo 3.1: Hastaların değerlendirilmesi sırasında kullanılan semptom ve bulguların tanımlanma şekilleri

Tanımlama	Açıklama
Nöbet	Metabolik, enfeksiyon veya ilaç dışı yeni başlamış nöbet
Psikoz	Gerçekleri değerlendirme yetisinde bozulma
Vaskülit	Ülserasyon, gangren, duyarlı parmak nodülü, periungal enfark splinter hemoraji veya biyopsi veya anjiyografide vaskülit bulgusu
Artrit-Artralji	>2 eklemdede inflamasyon bulgusu (hassasiyet, şişlik, efüzyon)
Miyozit	Kreatin fosfokinaz/aldolaz yüksekliği ile ilişkili proksimal güçsüzlüğü/ağrısı veya EMG değişiklikleri veya miyoziti gösteren biyopsi bulgusu
Üriner silendir	Hem-granüler veya eritrosit silendirleri
Proteinüri	>0,5 g/gün
Hematüri	> 5 eritrosit/hpf (Taş, enfeksiyon veya diğer nedenler dışı)
Malar rash	İnflamatuvar tip, yüzde kelebek tarzı döküntü
Alopesi	Anormal yamalı veya diffüz alopesi
Mukozal ülser	Oral veya nazal ülserasyon
Diskoid rash	Deriden kabarık keratotik skarlar ve foliküler tıkaçlarla seyreden eritemli plaklar
Fotosensitivite	Cildin güneşte kızarıp kabarması
Ateş	Enfeksiyon dışı >38 °C
Trombositopeni	İlaç dışı < 100.000/mm ³
Lökopeni	İlaç dışı < 3.000/mm ³
Anemi	Coombs pozitif hemolitik anemi
Plörezi	Frotmanlı veya efüzyonlu plevrötik göğüs ağrısı veya plevral Kalınlaşma
Perikardit	Perikardiyal ağrı ve aşağıdakilerden en az biri frotman, efüzyon, EKG veya EKO bulgusu

EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi

Tüm hastalara, hastalık tanısından bu yana, hastane diyetisyeni tarafından diyet eğitimi verilip verilmediği soruldu. Diyet uyumları, hastaların subjektif değerlendirmesine bırakılarak sorgulandı. Az tuzlu, tam tuzsuz ya da lipid ve kolesterolden fakir diyet yapıp yapmadıkları şeklinde değerlendirildi.

Diyete ek olarak, egzersiz yapma durumları da soruldu. Hastaların, haftada 2,5 ile 5 saat arasında orta şiddette fiziksel aktivite veya aerobik egzersiz olacak şekilde, egzersiz yapma durumları değerlendirildi.

Hastaların güncel semptom ve bulguları ayrıntılı hikaye ve fizik muayene ile değerlendirildi, Tablo 3.1'de gösterildiği gibi tanımlandı.

Bütün hastaların, boy ve kiloları ölçüldü. Vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. VKİ 25 ve üzerinde olanlar fazla kilolu, 30 ve üzerinde olanlar obez olarak tanımlandı [56].

Çalışmaya alınan tüm hastaların muayene odasında kan basınçları koldan, civalı barometreler yardımıyla ölçüldü. Ölçümden önce oturur pozisyonda en az 5 dakika dinlenmeleri sağlandı. Ölçüm öncesi, yeni yapılmış fiziksel aktivite, mesane doluluğu, son 30 dakika içinde sigara ya da kafein kullanımı sorgulandı. Erişkin tipi manşon kullanılarak, serbest ve çıplak koldan, manşon kalp hizasına gelecek şekilde kan basınçları ölçüldü. Ölçüm sonucunda, kan basınçları 140/90mmHg ve üzerinde çıkanlar ile halen antihipertansif ilaç kullananlar hipertansif kabul edildi [56].

Tüm hastaların, tam kan sayımları yapıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), açlık kan şekeri, serum lipid profili (total kolesterol, LDL, HDL, VLDL), ALT, ürik asit, total protein, albumin, kreatinin düzeylerine bakıldı. Lipid profiline bakılmayan hastaların son altı ay içerisindeki değerleri kullanıldı. Serum ANA, anti-dsDNA, C3 ve C4 düzeyleri, tam otomatik idrar tetkiki ve 24 saatlik idrarda protein düzeyleri hasta dosya bilgileri kullanılarak elde edildi.

Çalışmaya alınan hastalarda, hastalık aktiviteleri SELENA-SLEDAİ kullanılarak hesaplandı.

Hastaların daha önce yapılmış olan transtorasik ekokardiyografik değerlendirilmelerine hasta dosya kayıtlarından ulaşıldı. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalar 3 kategoride tanımlandı [66]. Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) Devereux formülüne göre hesaplandı [67]. Devereux

formülüne göre hesaplanan SVKİ'nin erkeklerde $>125\text{g/m}^2$; kadınlarda $>110\text{g/m}^2$ olması sol ventrikül hipertrofisi için kriter olarak kabul edildi.

Otuzbeş yaş üstü hastaların EKG'leri Sokolow-Lyons indeksine göre, sol ventrikül hipertrofisi voltaj kriteri açısından değerlendirildi.

Tüm hastaların, Tracker NIBP2 (Del Mar Reynolds Medical Ltd. Hertford, UK) monitörizasyon cihazı kullanılarak, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapıldı. Ölçümler sırasında birinci saat değerlendirme dışı bırakıldı. Hastaların gece yatma ve sabah yataktan kalkma saatleri tanımlanarak gün içi ve gece kan basıncı ölçüm süreleri planlandı. Kan basınçları gün boyunca 15 dakika, geceleri 30 dakikalık aralıklarla ölçüldü. Kayıtlar, ancak ham datanın %85'inden fazlası geçerli ise kabul edildi. Total ortalama kan basıncı, 24 saatlik dönemdeki ortalama kan basıncı olarak tanımlandı. Ortalama kan basıncı, diastolik kan basıncı ve nabız basıncınınin üçte birinin toplamı olarak hesaplandı. Gece kan basıncındaki düşüş yüzdesi formülde gösterildiği gibi hesaplandı: $(\text{total ortalama kan basıncı} - \text{gece boyu ortalama kan basıncı}) / (\text{total ortalama kan basıncı}) \times 100$. Gece boyu ortalama kan basıncında %10'dan daha az düşüş olan hastalar "*non-dipper*" olarak tanımlandı. Halen antihipertansif ilaç kullananlar, gündüz ortalama kan basıncı 135/85mmHg, gece ortalama kan basıncı 120/70mmHg ve/veya total ortalama kan basıncı 130/80mmHg ve üzerinde olanlar hipertansif kabul edildi [56].

Ambulatuvar kan basıncı değerlendirmesi yapıldıktan sonra, tüm hastalara, evde kan basıncı ölçüm cihazları olup olmadığı soruldu. Kendi ölçüm cihazı olan hastalardan, Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nin evde kan basıncı ölçümü önerileri anlatıldıktan sonra, evde takip eden en az 3 gün boyunca, günde 2 kez kan basınçlarını ölçüp kaydetmeleri istendi. Kendi ölçüm cihazları olmayan hastalardan, kendilerine en yakın sağlık kuruluşunda, 3 gün boyunca, kan basınçlarını ölçtürüp kaydetmeleri istendi. Bu süreç sonunda hastalar kendi kayıtlarıyla birlikte değerlendirildi. Evde ya da dışarda yaptıkları ölçüm sonuçlarına göre ortalama kan basınçları 135/85mmHg ve üzerinde

olanlar ve halen antihipertansif ilaç kullananlar hipertansif kabul edildi [56].

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Veriler SPSS 20.0 ile analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram incelemeleri ve Kolmogorov – Simirnov testi ile değerlendirildi. Değerler aksi belirtilmedikçe ortalama \pm standart deviasyon olarak gösterildi. SLE hasta gruplarında sayısal verilerin karşılaştırılması yerine göre bağımsız örneklerde t-testi ve Mann-Whitney U-testi ile, nominal verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. Korelasyon analizleri uygun olan durumda Pearson korelasyon testi ve Spearman korelasyon testi ile yapıldı. Ev, ofis ve ambulatuvar kan basıncı takibinin hipertansif hastaları saptamasındaki uyumu Kappa testi ile değerlendirildi. Çok değişkenli bir lojistik regresyon modeli kullanılarak yaş, SELENA-SLEDAI skoru, kardiovasküler risk faktörü sayısı, VKİ, böbrek tutulumu ve serum kreatinin değerlerinin ev ve ambulatuvar kan basıncı takibinin hipertansif hastaları saptamasındaki uyumu üzerine etkileri incelendi. Model uyumu gerekli rezidüel ve uyum istatistikleri kullanılarak incelendi. Kovaryans analizi hipertansiyonun serum kreatinin üzerine olan etkisinin araştırılmasında hasta yaşlarına göre düzeltme yapılırken kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı tip-1 hatanın %5'in altında olduğu ($p < 0.05$) durumlar olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 90 hastanın 81'i (%90) kadın, 9'u (%10) erkekti. Tüm grubun yaş ortalaması 43.5 ± 14.8 yaş idi. Hastaların ortalama tanı yaşları 33.6 ± 13.8 yaş, ortalama hastalık süreleri 128.6 ± 80 aydı. Değerlendirmeler yapıldığı sırada bakılan SELENA-SLEDAİ skorları ortama 3.1 ± 2.6 idi. Hesaplanan en yüksek SELENA-SLEDAİ skoru 10'du.

Hastaların tanı anından çalışmaya dahil edildikleri zamana kadar gözlenen klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Seksenbir kadın hastanın 30'u (%37) menapozdaydı ve ortalama menapoza giriş yaşları 43.2 ± 8.7 yaşdı. Gebelik öyküsü olan 56 kadın hastanın, 23 tanesinde (%41) en az bir düşük öyküsü mevcuttu.

Tablo 4.1: Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Belirti ve Bulgu	Hasta Sayısı (n=90)	%
Malar Rash	59	65.6
Fotosensitivite	81	90.0
Oral Aft	30	33.3
Diskoid Rash	10	11.1
Artrit	79	87.8
Epilepsi	8	8.9
Psikoz	0	0.0
Böbrek Tulumu	35	38.9
a. Aktif İdrar	23	25.6
b. Proteinüri	27	30.0
Serözit	40	44.4
a. Plevrit	25	27.8
b. Perikardit	15	16.7
Akciğer Tutulumu*	3	3.3
Raynaud Fenomeni	13	14.4
Lökositoklastik Vaskülit	8	8.9
Kolit	1	1.1
Pankreatit	2	2.2
Tromboz	11	12.2
Hematolojik Tutulum	39	43.3
a. Anemi	25	27.8
b. Lökopeni	27	30.0
c. Trombositopeni	24	26.7
Anti-dsDNA	76	84.4
ANA	90	100.0
Anti-Sm**	13	14.4
ACA IgG/M	34	37.8
B2gli***	17	18.9
LA**	22	24,4

Anti-dsDNA: Anti çift sarmallı DNA antikoru, ANA: Anti-nükleer antikor, Anti-Sm: Anti-Smith antikoru, ACA: Anti-kardiyolipin antikoru, B2gli: Beta 2 glikoprotein, LA: Lupus antikoagulanı

*Akciğer tutulumu olgularının 1 tanesi lupus pnömonisi ve alveolar hemoraji, 2 tanesi interstisyel akciğer hastalığı tanısı almış.

**80 hastada değerlendirilmiştir.

***72 hastada değerlendirilmiştir.

Hastaların tanı aldıktan sonra kullandıkları tedaviler Tablo 4.2'de gösterilmiştir. IVIG ve almakta oldukları diğer tedaviler (kolşisin, kalsiyum–Dvitamini kompleksleri, bifosfonatlar, proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör blokörleri, anti-asitler, anti-depresanlar, vitamin B12, folik asit ve demir preparatları) tabloda belirtilmemiştir.

Tablo 4.2: Hastaların tanı sonrası kullandıkları tedaviler

Tedavi	Hasta Sayısı (n=90)	%
Yüksek doz po steroid	72	80
Pulse steroid	33	36.7
Siklofosamid*	34	37.8
Azatioprin	52	57.8
Mikofenolat mofetil	17	18.9
Hidroksiklorokin	88	97.8
Rituksimab	2	2.2
Asatil salisilik asit	77	85.6
Varfarin	12	13.3
Antihipertansif	33	36.7
Antihiperlipidemik	18	20

po: oral yolla

*Hastaların 27'si (%30) pulse siklofosamid tedavisi almıştır.

Hastaların 74'ünün (%82.2) steroid tedavileri, alterne doz şeması şeklinde uygulanmaktaydı. 45 hasta (%50) halen 15mg/gün dozun altında steroid kullanmakta idi. 30 hasta (%33.3) >15mg/gün ve üzeri steroid kullanırken, bunların 6 tanesi (%6.7) pulse steroid tedavisi almaktaydılar.

Hastaların kardiyovasküler risk artışı veya varlığı ile ilişkili olabilecek özellikleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Hastaların kardiyovasküler risk artışı veya varlığı ile ilişkili olabilecek özellikleri

	Hasta Sayısı (n=90)	%
Hipertansiyon	36	40
Hiperlipidemi	28	31.1
Diabetes Mellitus	6	6.7
İnsülin kullanımı	4	4.4
Koroner arter hastalığı	6	6.7
Myokard enfarktüsü	1	1.1
Kardiyovasküler girişim*	10	11.1
Serebrovasküler olay	8	8.9
Tromboz**	11	12.2
Sigara	25	27.8
VKİ \geq 25	52	57.7
Ailede KVS hastalığı	29	32.2

VKİ: Vücut kitle indeksi, KVS: Kardiyovasküler sistem

*Kardiyovasküler girişim hikayesi olan 10 hastanın 1 tanesinde sol ana koroner artere stent öyküsü mevcuttu. 2 hastaya üç damar koroner arter bypass greftleme, 1 hastaya medikal izlem kararı alınmıştır. Geri kalanlar normal olarak raporlanmıştır.

**7 tanesinde derin ven trombozu, 3 tanesinde pulmoner tromboemboli, 1 tanesinde hepatik ven trombozu (Budd-Chiari Sendromu) gelişmiştir.

Hastaların 25 tanesinde (%27.8) sigara kullanımı mevcuttu. Sigara kullanımının ortalaması 20.4 ± 18.3 paket/yıldı. Hasta sorgulamasında, 22 hasta (%24.4) düzenli egzersiz yaptığını belirtti. Hastaların 41 tanesine (%45.6) daha öncesinde hastane diyetisyeni tarafından diyet eğitimi verilmişti. 60 hasta (%66.7) az tuzlu diyet, 5 hasta (%5.6) tam tuzsuz, 32 hasta (%35.6) lipid ve kolesterolden fakir diyet yapmaktaydı.

Hastalar vücut kitle indekslerine göre değerlendirildiklerinde; 38 hasta (%42.2) normal vücut kitle indeksine sahipti, 44 hasta (%48.9) fazla kilolu, 8 hastanın (%8.9) obez olduğu görüldü. 6 hasta (%6.7) cushingoid fenotipe sahipti.

Hastalarda modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin dağılımı Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

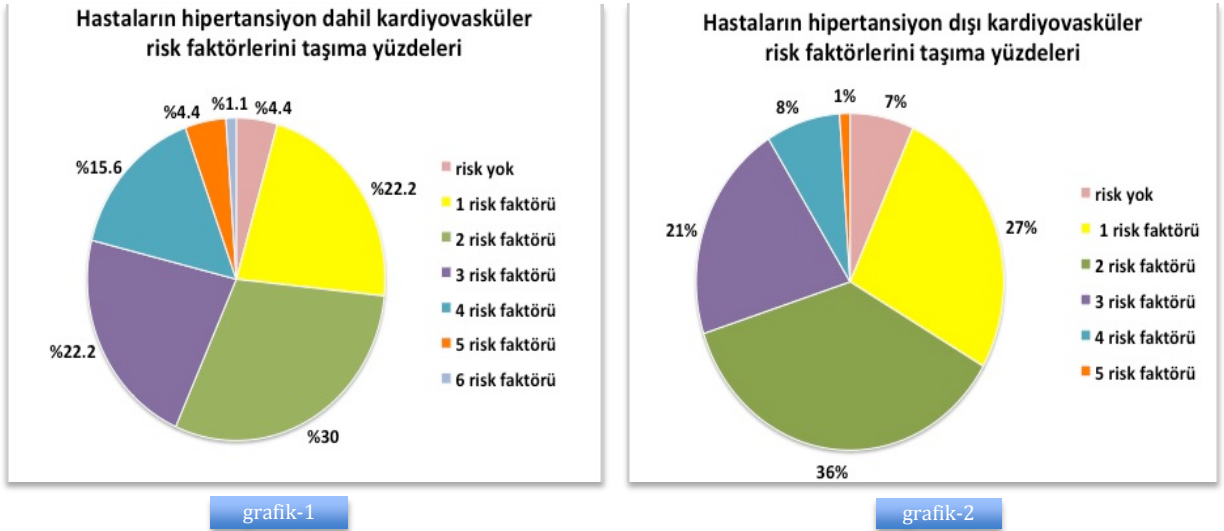
Tablo 4.4: Hastalarda modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin dağılımı

Risk Sayısı	HT dahil*		HT hariç**	
	n	%	n	%
0	4	4.4	6	6.7
1	20	22.2	24	26.7
2	27	30.0	33	36.7
3	20	22.2	19	21.1
4	14	15.6	7	7.8
5	4	4.4	1	1.1
6	1	1.1	0	0

HT: Hipertansiyon

*Risk faktörü olarak, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi ≥ 25 olması ve sedanter hayat tarzı alınmıştır.

**Risk faktörü olarak, hiperlipidemi, diyabet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi ≥ 25 olması ve sedanter hayat tarzı alınmıştır.



Şekil 4.1: Hastaların kardiyovasküler risk faktörlerini taşıma yüzdeleri (Risk faktörü olarak, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi ≥ 25 olması ve sedanter hayat tarzı alınmıştır.)

Hastaların 36'sının (%40) çalışma başlangıcında hipertansiyonu (HT) olduğunu bilinmekteydi. 33 hasta (%91.7) antihipertansif ilaç kullanmakta idi. 15 hasta (%45.5) ACE inhibitörü, 11 hasta (%33.3) anjiotensin reseptör blokörü (ARB), 11 hasta (%33.3) kalsiyum kanal blokörü (CCB), 6 hasta (%18.2) beta blokör (BB), 10 hasta (%11.1) tiazid veya tiazid benzeri diüretik (indapamid) kullanmakta idi. 15 hasta (%45.4) kombine antihipertansif tedavi kullanıyordu. Hipertansif hastaların 27'si (%75) az tuzlu diyet, 4'ü (%11) tam tuzsuz diyet yapmakta idi. Hastaların 75 tanesi (%83.3) evlerinde tansiyon ölçme aleti olduğunu belirtti.

Hastalarda değerlendirilen laboratuvar özellikleri Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Hastaların laboratuvar değerleri

Laboratuvar Değerleri	Normal	Ortalama ± SD
Hb (g/dL)	13.6 - 17.2	13.03 ± 1.60
ESH (mm/saat)	0 - 25	15.92 ± 11.36
CRP (mg/dL)	0 - 0.8	0.61 ± 1.35
ALT (U/L)	<33	18.71 ± 8.84
Glukoz (mg/dL)	70 - 110	87.51 ± 30.67
Ürik asit (mg/dL)	2.4 - 5.7	4.55 ± 1.34
Albumin (g/dL)	3.4 - 4.8	4.27 ± 0.47
Proteinüri (mg/gün)	<500	165.25 ± 240.75
Kreatinin (mg/dL)	0.5 - 0.9	0.75 ± 0.18
Total kolesterol (mg/dL)	<200	183.74 ± 42.54
LDL (mg/dL)	<130	113.56 ± 35.27
VLDL (mg/dL)	<40	21.15 ± 9.36
HDL (mg/dL)	40 - 60	60.41 ± 19.36

Hb: Hemoglobin, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin amino transferaz, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

Hastaların 3 ayrı teknikle değerlendirilen kan basıncı ölçüm sonuçları Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Ambulatuvar kan basıncı ölçüm sonuçlarının ofis ve ev kan basıncı ölçümleri ile karşılaştırılması Tablo 4.7'de gösterilmektedir.

Tablo 4.6: Hastaların 3 ayrı teknikle ölçülmüş kan basıncı durumları

			Ofis Ölçümü	Ev Ölçümü	Ambulatuvar Ölçüm
Tüm Hastalar (n=90)	KB Yüksek	n	19	25	22
		%	21.1	27.8	24.4
	KB Normal	n	71	65	68
		%	78.9	72.2	75.6
HT tanısı olanlar (n=36)	KB Yüksek	n	12	17	13
		%	33.3	47.2	36.1
	KB Normal	n	24	19	23
		%	66.7	52.8	63.9
HT tanısı olmayanlar (n=54)	KB Yüksek	n	7	8	9
		%	13.0	14.8	16.7
	KB Normal	n	47	46	45
		%	87.0	85.2	83.3

HT: Hipertansiyon, KB: Kan basıncı

Tablo 4.7: Ambulatuvar kan basıncı ölçüm sonuçlarının ofis ve ev kan basıncı ölçümleri ile karşılaştırılması

		Evde KB ölçümü (n=90)		Ofiste KB ölçümü (n=90)	
		HT yok	HT var	HT yok	HT var
Ambulatuvar KB ölçümü	HT yok	58	10	57	11
	HT var	7	15	14	8

HT: Hipertansiyon, KB: Kan basıncı

Hipertansiyonu olan hastaların belirlenmesinde ev, ofis ve ambulatuvar kan basıncı ölçümleri arası uyumluluk düşüktü. Ofis ve

ambulator kan basıncı ölçümleri arasında uyumluluk çok düşüktü (kappa: 0.21, standart hata: 0.11; $p=0.044$). Ev ölçümleri ve ambulator kan basıncı ölçümleri arası uyumluluk daha yüksekti (kappa 0.51, standart hata 0.10; $p<0.001$). Halen kullanılan steroid dozu ve yüksek doz steroid kullanma öyküsü gruplar arası benzerdi. Ev ve ambulator kan basıncı ölçümlerinin uyumsuzluğunun nedeni olarak SELENA-SLEDAİ skoru, böbrek tutulumu varlığı, VKİ, serum kreatinin, yaş, kardiyovasküler risk faktörü sayısı araştırıldı. Hipertansiyonu olan hastaların saptanmasında her bir kardiyovasküler risk faktörü metodlar arası uyumsuzluğu arttırmakta idi (OR 1.9 (CI 1.2-3.2); $p=0.009$). VKİ değerindeki azalma ise uyumluluğu arttırmakta idi (OR 0.76 (CI 0.61 - 0.95); $p =0,017$).

Ambulator kan basıncı ölçümü ile 9 hastaya daha HT tanısı konuldu. HT hikayesi olmayan grupta ofis ve ambulator kan basıncı ölçümleri arasında uyumluluk çok düşüktü (kappa 0.12, standart hata 0.15; $p=0.36$). Ev ölçümleri ve ambulator kan basıncı ölçümleri arası uyumluluk daha yüksekti (kappa 0.51, standart hata 0.16; $p<0.001$).

Ambulator ve ofis kan basıncı ölçümlerine göre 3 hastanın (%3.3) beyaz önlük hipertansiyonu, 14 hastanın (%15.5) maskeli hipertansiyonu vardı.

Ambulator kan basıncı takibine göre hipertansif olduğu yeni saptanan ve hikayesinde hipertansiyonu olan hastalar bir arada gruplandırıldı (hipertansiyonu olan hastalar); verileri diğer hastalar ile karşılaştırıldı. Ambulator kan basıncı takibinde kan basıncı yüksek bulunan hastalar kontrolsüz hipertansif hastalar olarak gruplandı ($n=22$).

Hipertansiyonu olan hastalar daha yaşlıydı (47.87 ± 15.56 yaşa karşı 39.16 ± 12.80 yaş; $p=0.005$). HT'ü olan hastalar olmayanlara göre daha ileri yaşta SLE tanısı almışlardı (36.82 ± 15.25 yaşa karşı 30.09 ± 12.36 yaş; $p=0.024$). HT'ü olan ve olmayan hasta grupları arasında, hastalık süreleri, SELENA-SLEDAİ skorları ve vücut kitle indeksleri açısından fark yoktu (hepsi için $p>0.05$). HT'ü olan ve olmayan hastaların özelliklerini karşılaştırılması Tablo 4.8 ve Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.8: Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların özelliklerini karşılaştırılması

Hasta Özellikleri	HT olan (n=45)	HT olmayan (n=45)	p
Erkek	7 (%15.5)	2 (%16.6)	.157
Kadın	38 (%84.4)	43 (%95.5)	
Yaş	47.87 ± 15.56	39.16 ± 12.80	.005
Tanı Yaşı	36.82 ± 15.25	30.09 ± 12.36	.024
Hastalık süresi (ay)	140.82 ± 81.69	116.51 ± 77.42	.151
SLEDAİ	3.58 ± 2.71	2.71 ± 2.52	.120
VKİ (kg/cm ²)	25.98 ± 3.61	24.94 ± 3.36	.164
VKİ ≥ 25	31 (%68.8)	22 (%48.8)	.054
Sigara	13 (%28.8)	12 (%26.6)	.814
Hiperlipidemi	19 (%42.2)	9 (%20)	.023
Diabetes Mellitus	6 (%13.3)	0 (%0)	.026
İnsulin Kullanımı	4 (%8.8)	0 (%0)	.117
SVO	5 (%11.1)	3 (%6.6)	.714
KAH	4 (%8.8)	2 (%4.4)	.677
Ailede KVS Hastalık	15 (%33.3)	14 (%31.1)	.822
Ailede Oto. Hastalık	15 (%33.3)	7 (%15.5)	.050
Egzersiz yapanlar	12 (%26.6)	10 (%22.2)	.624
Az tuzlu diyet	33 (%73.3)	27 (%60)	.180
Tam tuzsuz diyet	4 (%8.8)	1 (%2.2)	.361
Yağ fakir diyet	23 (%51.1)	9 (%20)	.002
Risk sayısı*	2.26 ± 1.17	1.73 ± 0.91	.018

HT: Hipertansif, SD: Standart deviasyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, KAH: koroner arter hastalığı SVO: Serebrovasküler olay, KVS: Kardiyovasküler hastalık, Oto: Otoimmün
*Risk faktörü olarak, hiperlipidemi, diyabet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi >24.9 olması ve sedanter hayat tarzı alınmıştır.

Hipertansiyonu olan hastalar, olmayanlardan daha fazla sayıda kardiyovasküler risk faktörüne sahipti (2.26 ± 1.17'e karşı 1.73 ± 0.91; p=0.018). Hipertansiyonu olan hasta grubunda diyabet ve hiperlipidemi

daha fazla görülürken, bu grupta lipid ve kolesterolden fakir diyet yapan hasta sayısı anlamlı olarak daha fazlaydı. (Tablo 4.8).

Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların SLE organ tutulumlarına göre karşılaştırılması Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların SLE organ tutulumlarına göre karşılaştırılması

Kümülatif Bulgular	HT olan (n=45)	HT olmayan (n=45)	p
	n (%)	n (%)	
Malar rash	31 (68.8)	28 (62.2)	.506
Fotosensitivite	39 (86.6)	42 (93.3)	.485
Oral aft	22 (48.8)	8 (17.7)	.002
Diskoid raş	3 (6.66)	7 (70)	.180
Artrit	41 (91.1)	38 (84.4)	.334
Epilepsi	5 (11.1)	3 (6.6)	.714
Psikoz	0 (0)	0 (0)	
Böbrek tutulumu	18 (40)	17 (37.7)	.829
a. Proteinüri	14 (31.1)	13 (28.8)	.818
b. Aktif idrar	14 (31.1)	9 (20)	.227
Perikardit	8 (17.7)	7 (15.5)	.777
Plevrit	10 (22.2)	15 (33.3)	.239
Hematolojik tutulum	29 (64.4)	14 (31.1)	.002
a. Trombositopeni	16 (35.5)	8 (17.7)	.057
b. Lökopeni	19 (42.2)	8 (17.7)	.011
c. Anemi	19 (42.2)	6 (13.3)	.002
Tromboz	8 (17.7)	3 (6.6)	.108
anti-dsDNA	41 (91.1)	35 (77.7)	.081
ACA IgM/G	18 (40)	16 (13.3)	.664

HT: Hipertansif, anti-dsDNA: Anti çift sarmallı DNA, ACA IgM/G: Anti kardiyolipin antikor

HT'ü olan grupta daha fazla sayıda hematolojik tutulumu ve oral aftı olan hasta vardı (sırasıyla; $p=0.002$, $p=0.002$) (Tablo 4.10). Hematolojik tutulumu olan hasta grubunda halen orta ve yüksek dozda steroid kullanan ($p=0.037$), tedavisi boyunca yüksek doz ($p=0.015$) ve/veya pulse steroid ($p=0.022$) tedavisi alan hasta sayısı, hematolojik tutulumu olmayan gruptan daha fazlaydı.

Her iki grup arasında, hastalık boyunca yüksek doz steroid kullanan ve/veya pulse steroid kullanan hasta sayısı arasında fark yoktu (%80'e karşı %80; $p=1.00$, %37.7'ye karşı %35.5; $p=0.827$). Gruplar arasında halen orta-yüksek dozda steroid kullanan hasta sayısı farklı değildi (%33.3'e karşı %33.3; $p=1.00$) (Tablo 4.10). Ancak cushingoid fenotipe sahip tüm hastalar hipertansiyonu olan gruptaydı ($p=0.026$) (Tablo 4.10). Kontrolsüz hipertansiyonu olan hastaların steroid kullanım öyküleri ve halen kullandıkları steroid dozları diğer hastalar ile karşılaştırıldığında farklı değildi ancak bu hastalarda da cushingoid görünümüne sahip hasta sayısı daha fazlaydı (Tab 4.11).

Tablo 4.10: Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların, steroid kullanım durumlarına göre karşılaştırılması

Steroid Dozu	HT olan (n=45)	HT olmayan (n=45)	p
	n (%)	n (%)	
Yüksek doz steroid kullanım öyküsü	36 (80)	36 (80)	1.00
Pulse steroid kullanım öyküsü	17 (37.7)	16 (35.5)	.827
Halen ≥ 15 mg/gün steroid kullanımı	15 (33.3)	15 (33.3)	1.00
Cushingoid fenotip	6 (13.3)	0 (0)	.026

HT: Hipertansif

Tablo 4.11: Kan basıncı yüksek olan ve olmayan hastaların, steroid kullanım durumlarına göre karşılaştırılması

Steroid Dozu	KB yüksek (n=22)	KB normal (n=68)	p
	n (%)	n (%)	
Yüksek doz steroid kullanım öyküsü	16 (72.7)	56 (82.3)	.364
Pulse steroid kullanım öyküsü	8 (36.3)	25 (36.7)	.973
Halen \geq 15mg/gün steroid kullanımı	9 (40.9)	21 (30.8)	.386
Cushingoid Fenotip	4 (18.1)	2 (2.9)	.030

KB: Kan basıncı

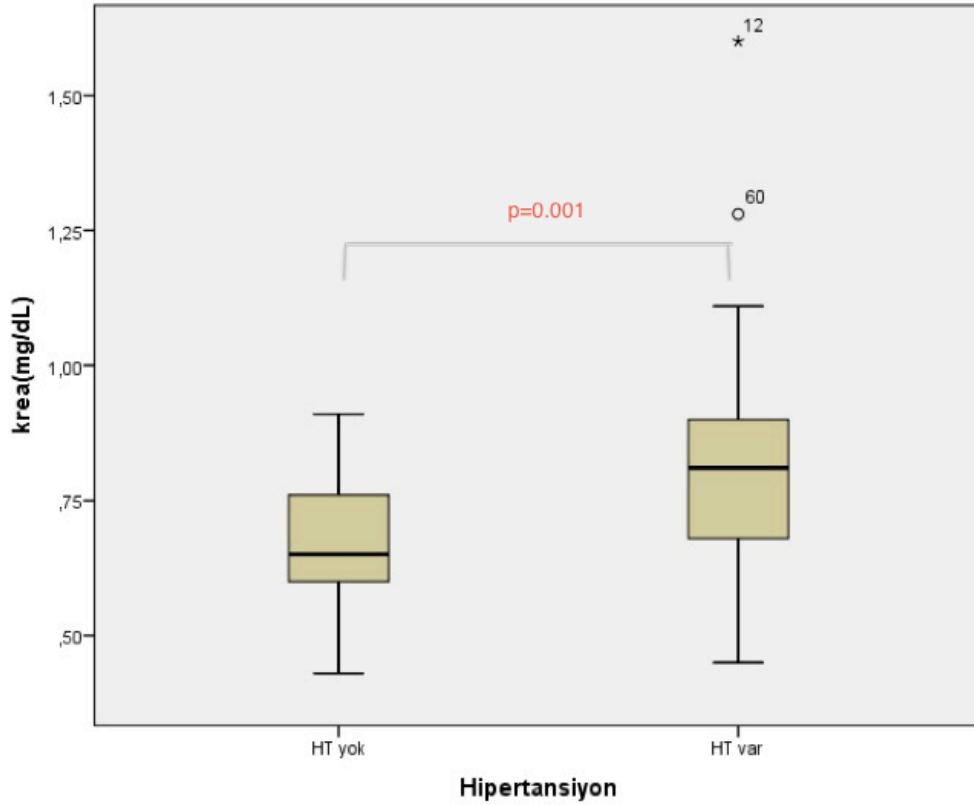
Hipertansiyonu olan ve olmayan grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Hipertansiyonu olan grupta kreatinin (0.83 ± 0.20 mg/dL'ye karşı 0.68 ± 0.12 mg/dL; $p=0.000$) (Şekil 4.2), ürik asit (4.89 ± 1.32 mg/dL'ye karşı 4.22 ± 1.29 mg/dL; $p=0.017$) ve total kolesterol (193.00 ± 47.10 mg/dL'ye karşı 174.49 ± 35.60 ; $p=0.038$) seviyeleri daha yüksekti. Gruplar arasında kreatinin değeri yaşa göre düzeltme yapıldığında, hipertansiyonu olan hastalarda halen daha yüksekti ($p=0.001$). Kontrolsüz hipertansiyonu olan grubun kreatinin değerleri diğer hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksekti (0.82 ± 0.17 mg/dL'ye karşı 0.73 ± 0.18 mg/dL; $p=0.049$) ancak yaşa göre kreatinin değeri düzeltildiğinde istatistiksel anlamlılık kayboldu ($p=0.16$).

Tablo 4.12: Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların, laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

LAB Değerleri	HT olan (n=45)	HT olmayan (n=45)	p
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Hb (g/dL)	13.3 ± 1.7	12.7 ± 1.4	.069
ESH (mm/saat)	14.80 ± 10.80	17.04 ± 11.91	.352
CRP (mg/dL)	0.64 ± 1.73	0.57 ± 0.83	.815
ALT (U/L)	19.67 ± 8.26	17.76 ± 9.37	.308
Glukoz (mg/dL)	92.67 ± 41.32	82.36 ± 11.86	.111
Ürik asit (mg/dL)	4.89 ± 1.32	4.22 ± 1.29	.017
Albumin (g/dL)	4.24 ± 0.57	4.31 ± 0.35	.438
Proteinüri (mg/gün)	186.03 ± 302.53	144.47 ± 157.57	.416
Kreatinin (mg/dL)	0.83 ± 0.20	0.68 ± 0.12	.000
T. Kol (mg/dL)	193.00 ± 47.10	174.49 ± 35.60	.038
LDL (mg/dL)	116.98 ± 36.65	110.13 ± 33.90	.360
VLDL (mg/dL)	22.75 ± 9.92	19.40 ± 8.47	.101
HDL (mg/dL)	61.60 ± 18.93	59.22 ± 19.92	.563

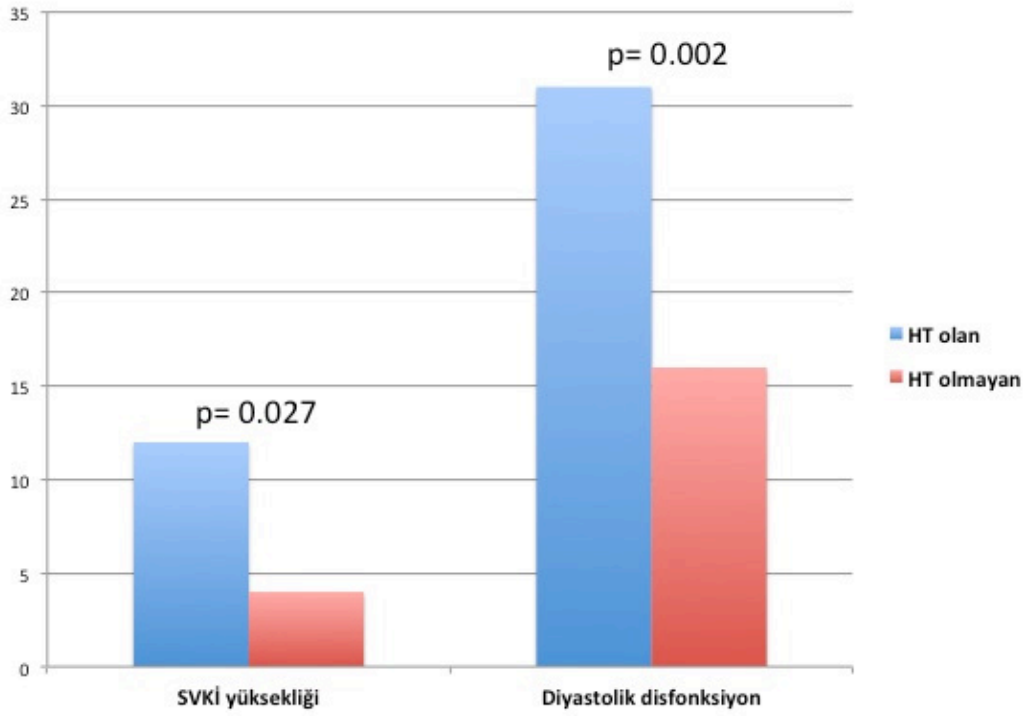
LAB: Laboratuvar, HT: Hipertansif, SD: Standart deviasyon, Hb: Hemoglobin, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin amino transferaz, T. Kol: Total kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein



Şekil 4.2: Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların serum kreatinin değerleri

HT: Hipertansiyon, krea: Kreatinin

Hipertansiyonu olan grupta sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) yüksek olan hasta sayısı, hipertansiyonu olmayan gruptan daha fazlaydı (%26.6'ya karşı %8.8; $p=0.027$) (Şekil 4.3). Hipertansiyonu olan grupta diyastolik disfonksiyonu olan hasta sayısı fazla iken (%68.8'e karşı %35.5; $p=0.002$) (Şekil 4.3), sol ventrikül hipertrofisi olan 2 hasta da hipertansiyonu olan gruptaydı. Kontrolsüz hipertansiyonu olan grupta SVKİ yüksek olan hasta sayısı diğer gruptan farklı değilken ($p=0.206$), diyastolik disfonksiyonu olan hasta sayısı kontrolsüz hipertansiyonu olan grupta daha fazlaydı ($p=0.002$). Otuzbeş yaş üzeri tüm hastaların EKG'leri değerlendirildiğinde ise, hiçbiri sol ventrikül hipertrofisi voltaj kriterini karşılamıyordu.



Şekil 4.3: Hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların EKO bulguları
SVKİ: sol ventrikül kitle indeksi

Hipertansif hastaların 30 tanesi (%66.6) non-dipper hipertansiyon özelliği gösteriyordu. Dipper ve non-dipper hasta grupları arasında demografik, hedef organ hasarı veya steroid kullanımı özellikleri açısından farklılık yoktu (Tablo 4.13)

Tablo 4.13: Hipertansiyonu olan hasta grubunda, dipper ve non-dipper hipertansiyona sahip hasta gruplarının karşılaştırılması

Hipertansif Hasta Özellikleri	Dipper (n=15)	Non-dipper (n=30)	p
Erkek	2 (%13.3)	5 (%16.7)	1.00
Kadın	13 (%86.7)	25 (%83.3)	
Yaş	45.20 ± 15.85	49.20 ± 15.50	.423
Hastalık süresi (ay)	160.53 ± 84.13	130.97 ± 80.03	.257
VKİ (kg/cm ²)	25.55 ± 4.27	26.19 ± 3.28	.581
Kreatinin (mg/dL)	0.76 ± 0.12	0.85 ± 0.22	.164
Böbrek tutulumu	6 (%40.0)	12 (%40.0)	1.00
SVKİ yüksekliği	4 (%26.7)	8 (%26.7)	1.00
Diyastolik disfonksiyon	9 (%60)	22 (%73.3)	.362
Antihipertansif tedavi	11 (%73.3)	20 (%66.7)	.743
Kontrolsüz HT varlığı	7 (%46.7)	15 (%50.0)	.833
Yüksek doz steroid kullanım öyküsü	13 (%86.7)	23 (%76.7)	.695
Pulse steroid kullanım öyküsü	5 (%33.3)	12 (%40)	.665
Halen ≥15mg/gün steroid kullanımı	3 (%20)	12 (%40)	.315
Cushingoid fenotip	1 (%6.7)	5 (%16.7)	.352

VKİ: vücut kitle indeksi, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, HT: Hipertansiyon

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada hikayesinde HT olan SLE hasta oranı %40'tı. HT olan hastaların değerlendirilmesinde ev, ofis ve ambulatuvar kan basıncı (KB) ölçümleri arası uyumluluk düşüktü. KB yüksek olan hastaların saptanmasında, kardiyovasküler risk faktörleri varlığı metodlar arası uyumsuzluğu arttırmaktaydı. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü sonrası 9 hastaya daha HT tanısı konuldu. Değerlendirilme sonrası HT oranı %50 olarak bulundu. Hipertansif hastalar daha yaşlılardı ve daha ileri yaşta SLE tanısı almışlardı. Hikayesinde HT olan hastaların %36.1'de kan basıncının kontrol edilemediği saptandı. HT hedef organ hasarı göstergeleri olan serum kreatinin düzeyi HT'lu hastalarda daha yüksekti ve bu grupta SVKİ artmış daha fazla sayıda hasta vardı.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Kanada ve 6 Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada hipertansiyon prevalansı Avrupa ülkelerinde ortalama % 44,2 iken Kuzey Amerika'da % 27,6 bulunmuştur. Bu çalışmada Kuzey Amerika'da ve Avrupa ülkelerinde cinsiyetler arasında hipertansiyon prevalansı açısından bir fark yok iken yaşa bağlı hipertansiyon prevalansına bakıldığında 35-44 yaş arasında Kuzey Amerika'da % 14 iken Avrupa ülkelerinde % 27 bulunmuştur. Aynı çalışmada 65-74 yaş grubunda hipertansiyon prevalansı Kuzey Amerika'da % 53 iken Avrupa ülkelerinde % 78'dir [68]. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey - Patent2) ile HT sıklığı, tüm grupta %30.3, erkeklerde 28.4, kadınlarda %32.3 olarak bulunmuştur ve sıklığı yaşla birlikte artmaktadır [69]. SLE hastalarında da HT sıklığı atılmıştır ve sıklık %35-45 arasında bildirilmiştir [28, 70, 71]. Bizim çalışmamızda SLE hastalarında HT sıklığı %50 idi. Bu bulgu literatürle uyumludur. Türkiye'de bildirilen hipertansif hasta oranından yüksektir. Bizim çalışmamızda HT'ü olan SLE'li hastaların yaş ortalaması, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. HT prevalansının yaşla arttığı düşünüldüğünde beklenen bir bulgudur. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması ve HT sıklığı, Türkiye'de yapılan çalışma sonuçları göz önüne

alındığında, SLE hastalarında HT prevalansının daha yüksek ve sık karşılaşılan bir sorun olduğu söylenebilir.

Hipertansiyon tanı ve takibinde ofis, ev ve ambulatuvar KB ölçümleri kullanılmaktadır. Ofis ölçümleri sırasında maskeli HT ve beyaz önlük HT'unun belirlenememesi tanı ve tedavide yanlış kararların alınmasına neden olabilir. Evde kan basıncı ölçümü daha fazla sayıda KB ölçümüne olanak vermekle birlikte, gece ölçümü yapılamaması ve kullanılan cihazların kalibrasyon durumlarının bilinmemesi ve cihazların çeşitliliği güvenilir sonuçlar alınmasının kısıtlılıklarıdır. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile gece kan basıncı takibi yapılabilmektedir. Ölçümler kişiden bağımsızdır, kayıt ve bilgi aktarımı güvenilirdir [72]. Çalışmamızda, ambulatuvar ve ofis kan basıncı ölçümlerine göre 3 hastanın (%3.3) beyaz önlük hipertansiyonu, 14 hastanın (%15.5) maskeli hipertansiyonu vardı. Literatürde, beyaz önlük hipertansiyonunun prevalansı toplumda %20'lere kadar çıkmaktadır. Maskeli hipertansiyon prevalansı ise %14-30 arasında değişmektedir [73, 74]. Bizim hasta grubumuzda beyaz önlük ve maskeli HT sıklığı benzer oranlarda bulunmuştur. Her üç KB ölçüm metodunun HT tanı ve takibinde uyumluluklarına dair veriler çelişkilidir [75-77]. Çoğunlukla ev ve ambulatuvar kan basıncı sonuçları uyumluyken, her iki ölçüm tekniğinin ofis ölçümüyle uyumlulukları daha düşük bulunmuştur [78, 79]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, yeni tanı HT ve KB yüksekliği olan hastaların belirlenmesinde her üç teknik arasında uyumluluk düşüktü. Ofis ve ambulatuvar kan basıncı ölçümleri arasındaki uyumluluk ise belirgin olarak düşükken, ev ve ambulatuvar kan basıncı ölçümleri arasında orta derecede uyumluluk vardı.

Ofis ve diğer ölçüm teknikleri arasındaki uyumsuzluğun nedenleri, doğru ölçüm tekniğinin kullanılmaması, ölçülen kan basıncı değerlerinin yuvarlanarak kaydedilmesi, yeterli sayıda ofis ölçümü yapılamaması, hasta anksiyetesi, hastanın antihipertansif tedaviye uyumu, kan basıncı ölçüm eğitimi ve kan basıncı ölçüm cihazları arasındaki farklılıklar olabileceği bildirilmiştir [72, 80]. Bizim çalışmamızda, ofis kan basıncı

ölçümleri aynı kişi tarafından ve uygun teknikle yapılmıştı. Hastalar evde kan basıncı ölçümlerini nasıl yapacakları konusunda bilgilendirilmişti. Ancak hastaların %83.3'ünün kendi kan basıncı ölçüm cihazları vardı ve bu cihazlar standart değildi. Hastalar evde kan basıncı ölçümü hakkında bilgilendirilmiş olmakla birlikte, kan basıncı ölçümlerinin farklı kişiler tarafından yapılmış olması uyumsuzluğun nedeni olabilir. Ev ve ambulatuvar kan basıncı arasındaki uyumsuzluğun nedenleri olarak, hastaların demografik ve klinik özelliklerinden yaş, SLEDAI, VKİ, kardiyovasküler risk faktörü sayısı, serum kreatinin değeri, böbrek tutulumu ve steroid kullanım durumu araştırıldı. VKİ'nin düşük olması uyumluluğu artıran, daha fazla kardiyovasküler risk faktörü varlığı ise uyumluluğu azaltan nedenler olarak saptandı. Hastalarda doğru kan basıncı ölçümü için kol boyu ve çapına uygun manşon kullanılması gerekmektedir [72]. Bizim çalışmamızda, evde KB ölçümünde kullanılan manşonlar arası farklılık, VKİ'nin teknikler arası uyuma olan etkisini açıklayabilir. SLE hastalarının birçoğu hastalık aktivitesi kontrolü ve komorbiditelerinin tedavisi için düzenli ve çok sayıda ilaç kullanmak zorundadır. Kullanılan ilaç sayısı arttıkça KB kontrolünün daha zor olduğu bilinmektedir [56]. Kardiyovasküler risk faktörlerinin tedavisi de hastaların kullandıkları ilaç sayısını arttırabilir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığındaki artış, bu nedenden dolayı teknikler arası uyumsuzluğa neden olmuş olabilir. Diğer taraftan diyabette kan şekeri regulasyonu, kan basıncı kontrolü üzerine etkilidir [56]. Bizim çalışmamızda hastaların %6.7'si diyabetikti ve diyabetik hastaların tümü hipertansif gruptaydı. Diyabet gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri de, farklı mekanizmalarla, kan basıncı ölçümleri üzerinde etkili olabilir ve ölçümler arası uyumsuzluğa neden olabilir.

Yüksek kan basıncı birçok epidemiyolojik çalışmada koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, serebrovasküler hastalık, periferik arteriyel damar hastalığı, böbrek yetersizliği ve atriyal fibrilasyonun risk faktörü olarak tanımlanmıştır [53, 54]. SLE hastalarında uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklar major mortalite nedenidir. SLE hastaları

kardiyovasküler risk faktörleri açısından yıllık olarak taranmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir [81]. Bu açıdan modifiye edilebilir bir risk faktörü olarak hipertansiyonun kontrolü önemlidir. Hipertansiyonlu hastalarda, hedef organ hasarı, vasküler hastalık sürecinde bir ara aşama ve genel kardiyovasküler riskin bir belirleyicisidir. Bizim çalışmamızda, HT hedef organ hasarı göstergelerinden biri olarak kullanılan serum kreatinin düzeyi, HT olan grupta, olmayanlarla karşılaştırıldığında daha yüksekti. HT'li hastaların yaş ortalamaları daha yüksek olmasına karşın, yaşa göre serum kreatinin değeri düzeltildiğinde gruplar arası farklılık devam etmekteydi. Hasta grupları arasında idrarda protein atımları arasında fark yoktu. Yine HT'un kardiyak fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etkisi olarak kullanılan SVKİ yüksek olan hasta sayısı diğer grupla karşılaştırıldığında daha fazla idi. Aynı grupta diyastolik disfonksiyonu olan daha fazla sayıda hasta vardı. Bu çalışmada, HT'u olan SLE hastalarının %20.0'ı KB'nın yüksek olduğunun farkında değildi, %36.1'inde KB kontrol altında değildi. Türkiye verilerine göre, HT farkındalık oranı %40.7 iken, kan basıncı kontrol altında olan hasta sayısı %8.1 olarak bildirilmiştir [69]. Literatürle karşılaştırdığımızda, bizim çalışma grubumuzda, tanısız hipertansif ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastaların beklenenden daha az oranda bulunması, SLE hastalarının KB yüksekliği açısından düzenli değerlendirildiklerini yansıtıyor olabilir. Diğer taraftan, HT olan SLE hastalarının 1/3'ünden fazlasında, kan basıncı kontrolünün uygun şekilde yapılamaması, HT ile ilişkili hedef organ hasarlı hastaların varlığı, kardiyovasküler riski yüksek bu hasta grubunda halen istenilen düzeyde tedavi hedeflerine ulaşamadığını göstermektedir.

Otuzbeş yaş üzeri hastalar, sol ventrikül hipertrofisi varlığı açısından EKG ile değerlendirildiklerinde hiç birinde sol ventrikül hipertrofisi voltaj kriterinin olmadığı görüldü. EKG, kılavuzlarca önerilen basit ve ucuz bir tanı ve tarama metodu olmasına karşın SLE'de hipertansiyonu olan hastaların değerlendirilmesinde yarar sağlamaması ilginç bir bulguydu [56].

Hipertansiyonu olan SLE hastalarının 30'u (%66.6) non-dipper hipertansiyon özelliği gösteriyordu. Gece kan basıncının, gündüz kan basıncına göre %10'dan daha az düşmesi non-dipper olarak tanımlanır. Non-dipper hipertansif hastaların hedef organ hasarı ve kardiyovasküler mortalite, morbidite etkisi açısından daha riskli olduğu kabul edilmektedir [82, 83]. Bizim çalışmamızda, dipper ve non-dipper hipertansiyonu olan hastalar, serum kreatinin, proteinüri, SVKİ ve diyastolik disfonksiyon açısından farklı değildi.

Çalışmamızda modifiye edilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinden herhangi birini taşımayan sadece 4 hasta mevcuttu. Toplumda olduğu gibi SLE hastalarında da kardiyovasküler risk faktörleri birlikte bulunma eğilimindedir [84]. Risk faktörlerinin birlikteliği, kardiyovasküler olay gelişme riskinin katlanarak artmasına neden olur [56]. Bu çalışmada da, hipertansif hasta grubunda, beklendiği gibi daha fazla hiperlipidemi ve diyabet tanısı mevcuttu. Bu durum, SLE hastalarında hipertansiyonun kontrolünün kardiyovasküler hastalık gelişme riskini azaltmada önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Steroid kullanımının KB'nı artırdığı bilinmektedir. Kortikosteroid nedeni hipertansiyonun esas mekanizması böbrekten sodyum ve su retansiyonuyla sonuçlanan mineralokortikoid reseptörlerinin artmış uyarılmasıdır. Sonuçta meydana gelen ekstraselüler volüm genişlemesi kan basıncında yükselmeye sonuçlanır [85]. SLE hastalarında steroid kullanımının hipertansiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir [14]. Bu çalışmada hipertansif hastalar ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda, öyküde yüksek doz steroid kullanımı ya da halen orta-yüksek doz steroid kullanımı arasında ilişki saptanamamıştır. Steroidler, SLE hastalarında hastalık aktivitesinin kontrolü için kullanılan ana ilaç grubudur. Aktif hastalık durumunda daha yüksek dozlarda steroid kullanılmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda, hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların SELENA-SLEDAİ aktivite skorları farklı değildi. Hastalarda steroid kullanımını değerlendirirken kümülatif steroid dozunu hesaplamamış olmamız bu hasta grubunda hipertansiyon ve steroid

arasındaki ilişkiyi gösteremememizin bir nedeni olabilir. Çalışmaya alınan hastaların %45.6'sına diyet önerisinde bulunulması ve %72.2'sinin tuz alımının kısıtlanmış olması steroidlerin kan basıncını yükseltici etkisini maskeleyebilir. Diğer taraftan steroid kullanımı yan etkilerinden biri olan cushingoid görünüme sahip tüm hastaların HT'ü olan grupta olması steroid HT ilişkisini destekler bir bulgudur. Yine bu çalışmada, HT'ü olan grupta olmayanlara göre hematolojik tutulumu olan daha fazla sayıda hasta mevcuttu. Hematolojik tutulumu olan hastalarda, olmayanlara göre yüksek doz steroid kullanma öyküsü ve halen orta-yüksek doz steroid kullanan hasta sayısı daha fazlaydı. Hipertansiyonu olan grupta hematolojik tutulum yüksekliğinin, steroid kullanımındaki bu farklılık nedeniyle ortaya çıktığı düşünüldü. Bu sonuç, yine steroid HT ilişkisini destekleyen bir bulgu olarak değerlendirildi.

Ofis kan basıncı ölçümünü, ev ve ambulatuvar kan basıncı ölçümleriyle karşılaştırırken, tek bir ofis kan basıncı ölçümü kullanıldı. Birden fazla ofis kan basıncı ölçümü yapılması aradaki uyumu artırabilirdi. Hedef organ hasarı değerlendirmesinde, glomeruler filtrasyon hızı ve mikroalbuminüri miktarı değerlendirilmedi. Tam bir değerlendirme ile hipertansiyonun SLE hastalarında oluşturduğu hasar daha iyi bir şekilde tanımlanabilirdi. Hastaların değerlendirilmesinde Framingham ya da SCORE gibi kardiyovasküler risk faktörü değerlendirme kriterleri kullanılmadı. Hasta sayımız yapılan karşılaştırmalar için istatistiksel olarak yeterli olmakla birlikte, sonuçlarımız daha büyük hasta gruplarında tekrar edilmelidir.

Bu çalışmada bir kez daha hipertansiyonun SLE hastalarında sık görülen bir komorbidite olduğu ve organ hasarlarına yol açabileceği gösterilmiştir. SLE hastalarında ofis kan basıncı ölçümü hipertansiyon tanı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde tek başına yetersizdir. Kardiyovasküler hastalık riski belirgin artmış bu hasta grubunda, HT tanı ve takibinde ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu kullanılması tercih edilmelidir. HT dışı kardiyovasküler risk faktörleri varlığında ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunun değeri daha da artmaktadır. Ambulatuvar

kan basıncı monitörizasyonu yapılamayan durumlarda, mutlaka evde kan basıncı ölçümleri kullanılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- SLE hastalarının yarısında, hipertansiyon önemli bir komorbidite olarak ortaya çıkmaktadır.
- Hipertansiyonu olan SLE hastalarının 1/3'ünden fazlasında kan basıncı kontrolü sağlanamamaktadır.
- Ofis kan basıncı ölçümü, SLE hastalarının hipertansiyon tanı ve takibinde yetersizdir.
- Mümkün olan her hastada hipertansiyonun tanı ve tedavisi için ambulatuvar kan basıncı ölçümleri kullanılmalıdır.
- Hipertansiyon dışı kardiyovasküler risk faktörü içeren hastalarda ambulatuvar kan basıncı ölçümünün değeri artmaktadır.
- Hipertansiyonu olan SLE hastaları, olmayanlarla karşılaştırıldığında, ortalama serum kreatinin değeri yüksek ve SVKİ yüksek hasta sayısı fazla bulunmuştur. Bu hastalar renal ve kardiyak hasar gelişimi açısından daha büyük risk altındadır.
- Steroid kullanımı, SLE hastalarında hipertansiyon varlığı ile ilişkili olabilir.
- SLE hastalarında kardiyovasküler risk birlikteliği sıktır. Kardiyovasküler risk artışının belirgin olduğu bu grupta, risk faktörleri için düzenli aralıklarla tarama yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. George Bertias, R.C., Dimitrios T Boumpas, Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features, in Eular Textbook on Rheumatic Diseases. 2012. p. 476-505.
2. Manzi, S., Epidemiology and classification of systemic lupus erythematosus, in Rheumatology, 2003, Editor. Mosby. p. 1291-96.
3. McCarty, D.J. ve ark., Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. Arthritis Rheum, 1995. 38(9): p. 1260-70.
4. Uramato, K.M. ve ark., Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. Arthritis Rheum, 1999. 42(1): p. 46-50.
5. Petri, M. ve ark., Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Best Prac Res Clin Rheumatol, 2002. 16(5): p. 847-58.
6. Petri, M. ve ark., Hopkins Lupus Cohort. 1999 update. Rheum Dis Clin North Am, 2000. 26(2): p. 199-213.
7. Pisetsky, D. ve ark., Systemic lupus erythematosus A. Epidemiology, pathology and pathogenesis. Arthritis Foundation, 1997: p. 246-51.
8. Schur, P.H. ve ark., Genetics of systemic lupus erythematosus. Lupus, 1995. 4(6): p. 425-37.
9. Clark, M.R. ve ark., An abnormality of the genethat encodes neutrophil Fc receptör III in a patient with systemic lupus erythematosus. J Clin Invest, 1990. 86(1): p. 341-6.
10. Enenkel, B., Jung, D., Frey, J. ve ark., Molecular basis of IgG Fc receptor III defect in a patient with systemic lupus erythematosus. Eur J Immunol, 1991. 21(3): p. 659-63.
11. Guerra, S., Vyse, T.J., Graham, D.S ve ark., The genetics of lupus: a functional perspective Arthritis Research and Therapy, 2012. 14(3): p. 211-23.

12. Bruce, I.N., Laskin, C.A. ve ark., Sex hormones in systemic lupus erythematosus: a controversy for modern times. *J Rheumatol*, 1997. 24(8): p. 1461-3.
13. Mok, C.C., Lau, C.S. ve ark., Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*, 2003. 56(7): p. 481-90.
14. Swaak, A.J. ve ark., Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology (Oxford)*, 1999. 38(10): p. 953-8.
15. Wysenbeek, A.J. ve ark., Rash in systemic lupus erythematosus: prevalence and relation to cutaneous and non-cutaneous disease manifestations. *Ann Rheu Dis*, 1992. 51(6): p. 717-9.
16. David-Bajar, K.M. ve ark., Clinical, histologic, and immunofluorescent distinctions between subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus. *J Invest Dermatol*, 1992. 99(3): p. 195-212.
17. Laman, S.D., Provost, T.T. ve ark., Cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1992. 20(1): p. 195-212.
18. Golan, T.D. ve ark., Enhanced membrane binding of autoantibodies to cultured keratinocytes of systemic lupus erythematosus patients after ultraviolet B/ultraviolet A irradiation. *J Clin Invest*, 1992. 90(3): p. 1067-76.
19. Reilly, P.A. ve ark., Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 1990. 17(6): p. 418-23.
20. Rahman, P. ve ark., Significance of isolated hematuria and isolated pyuria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2001. 10(6): p. 418-23.
21. Golbus, J., McCune, W.J. ve ark., Lupus nephritis. Classifications, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*, 1994. 20(1): p. 213-42.

22. Austin, H.A. ve ark., Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int*, 1994. 45(2): p. 544-50.
23. Martin, L. ve ark., Upper airway disease in systemic lupus erythematosus: a report of 4 cases and a review of the literature. *J Rheumatol*, 1992. 19(8): p. 1186-90.
24. Sturfelt, G. ve ark., Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from defined population. *Medicine (Baltimore)*, 1992. 71(4): p. 216-23.
25. Kahl, L.E. ve ark., The spectrum of pericardial tamponade in systemic lupus erythematosus. Report of ten patients. *Arthritis Rheum*, 1992. 35(11): p. 1343-9.
26. Khamashta, M.A. ve ark., Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1990. 335(8705): p. 1541-4.
27. Petri, M. ve ark., Coronary artery disease risk factors in Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine (Baltimore)*, 1992. 71(5): p. 291-302.
28. Petri, M. ve ark., Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 1992. 93(5): p. 513-9.
29. Bruce, I.N., Gladman, D.D., Urowitz M.B. ve ark., Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 2000. 26(2): p. 257-78.
30. West, S.G. ve ark., Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am*, 1994. 20(1): p. 129-58.
31. Hess, E.V., Mongey A.B. ve ark., Drug-related lupus. *Bull Rheum Dis*, 1991. 11(3): p. 1-8.
32. Gladman, D.D., Urowitz, M.B. ve ark., Systemic Lupus Erythematosus Clinical Features, in *Rheumatology*, Mosby, Editor. 2003. p. 1359-72.

33. Tan, E.M. ve ark., The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1982. 25(11): p. 1271-7.
34. H.J., W., ve ark. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol*, 1999. 26(4): p. 816-25.
35. Drenkard, C. ve ark., Remission of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 1996. 75(2): p. 88-98.
36. Swaak, A.J. ve ark., Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus*, 2001. 10(1): p. 51-8.
37. Zonana-Nacach, A. ve ark., Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Ann Rheu Dis*, 2000. 43(8): p. 1801-8.
38. Trager, J., Ward, M.M. ve ark., Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2001. 13(5): p. 345-51.
39. Manzi, S. ve ark., Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 1997. 145(5): p. 408-15.
40. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American Collage of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erytematosus Guidelines. *Ann Rheu Dis*, 1999: p. 1785-96.
41. Brunner, H.I. ve ark., Sensitivity of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1999. 42(7): p. 1354-60.

42. Katz, R.S., What are the SLEDAI and BILAG evaluations? Lupus Foundation of America, 2013. http://www.lupus.org/webmodules/webarticlesnet/templates/illinois_donate.aspx?articleid=4059&zoneid=103
43. Aranow, C., G.E. ve ark., Treatment of constitutional symptoms, skin, joint, serositis, cardiopulmonary, hematologic and central nervous system manifestations, in *Rheumatology*, Mosby, Editor. 2003. p. 1395-1404.
44. Crofford, L.J. ve ark., Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. *Arthritis Rheum*, 2000. 42(9): p. 1785-96.
45. Illei, G.G. ve ark., Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*, 2001. 135(4): p. 248-57.
46. Contreras, G. ve ark., Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2004. 350(10): p. 971-80.
47. Paz, Z., Tsokos, G.C. ve ark., New therapeutics in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, 2013. 25(3): p. 297-303.
48. Solsky, M.A., Wallace, D.J. ve ark., New therapies in systemic lupus erythematosus. *Best Prac Res Clin Rheumatol*, 2002. 16(2): p. 293-312.
49. Hosenpud, J.D. ve ark., Myocardial perfusion abnormalities in asymptomatic patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 1984. 77: p. 286-92.
50. Shome, G.P. ve ark., Ischemic heart disease in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 65 patients treated with prednisolone. *Jpn J Med*, 1989. 28: p. 599-603.

51. Bulkley, B.H. ve ark., The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy: a study of 36 necropsy patients. *Am J Med*, 1975. 58: p. 243-64.
52. Haider, Y.S. ve ark., Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus: quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy patients (21 women) aged 16 to 37 years. *Am J Med*, 1981. 58: p. 243-64.
53. Mac Mahon, S., Peto, R., Cutler, J. ve ark., Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I, Prolonged differences in blood pressure:prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 1990. 335: p. 765-74.
54. Wattigney, W.A., Mensah G.A., Croft, J.B. ve ark., Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention. *Circulation*, 2003. 108: p. 711-16.
55. Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A.M. ve ark., 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2007. 25: p. 1751-62.
56. Perk, J., ve ark., European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*, 2012. 223(1): p. 1-68.
57. O'Brian, E. ve ark., European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*, 2003. 21: p. 821-48.

58. Mancia, G. ve ark., Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension*, 2006. 47: p. 846-53.
59. Verberk, W. ve ark., Masked hypertension and white-coat hypertension prognosis. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47: p. 2127-8.
60. Conroy, R.M. ve ark., Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*, 2003. 24: p. 987-1003.
61. Havranek, E.P. ve ark., Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am J Med*, 2008. 121: p. 870-5.
62. Okin, P.M. ve ark., Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*, 2004. 292: p. 2343-49.
63. Taylor, H.A. ve ark., Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study). *Am J Cardiol*, 2007. 99: p. 1413-20.
64. Sehestedt, T. ve ark., Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*, 2010. 31: p. 883-91.
65. Mancia, G., ve ark. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*, 2009. 27: p. 2121-58.
66. Nagueh, S.F. ve ark., Appleton, C.P., Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009. 22: p. 107-33.
67. Douglas, P.S. ve ark., Echocardiographic imaging in clinical trials: American Society of Echocardiography Standards for echocardiography core laboratories: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Am Soc Echocardiogr*, 2009. 22(7): p. 755-65.

68. Wolf-Maier, K., Cooper, R.S., Banegas, J.R., Giampaoli, S., Hense, H.W., Joffres, M. ve ark., Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and United States. *JAMA*, 2003. 289: p. 2363-69.
69. Arıcı, M., Altun, B., Erdem, Y. ve ark., Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey - Patent2). 2012.
70. Manzi, S., Selzer, F., Sutton-Tyrell, K. ve ark., Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1999. 42: p. 51-60.
71. Esdaile, J.M., Abrahamowicz, M., Grodzicky, T. ve ark., Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2001. 44: p. 2331-71.
72. Parati, G. ve ark., European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*, 2008. 26(8): p. 1505-26.
73. Ugajin, T. ve ark., White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study. *Arch Intern Med*, 2005. 165(13): p. 1541-6.
74. Stergiou, G.S. ve ark., Masked hypertension assessed by ambulatory blood pressure versus home blood pressure monitoring: is it the same phenomenon? *Am J Hypertens*, 2005. 18(6): p. 772-8.
75. Mancia, G. ve ark., Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*, 2006. 47(5): p. 846-53.
76. Verberk, W.J. ve ark., Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension*, 2007. 50(6): p. 1019-25.

77. Sega, R. ve ark., Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*, 2005. 111(14): p. 1777-83.
78. Cappuccio, F.P. ve ark., Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2004. 329(7458): p. 145.
79. Stergiou, G.S. ve ark., Home blood pressure is as reliable as ambulatory blood pressure in predicting target-organ damage in hypertension. *Am J Hypertens*, 2007. 20(6): p. 616-21.
80. Bobrie, G. ve ark., Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*, 2004. 291(11): p. 1342-9.
81. Elliott, J.R., Manzi, S. ve ark., Cardiovascular risk assessment and treatment in systemic lupus erythematosus. *Best Prac Res Clin Rheumatol*, 2009. 23(4): p. 481-94.
82. Ohkubo, T. ve ark., Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*, 1997. 10: p. 1201-7.
83. White, W.B. ve ark., Cardiovascular risk and ambulatory blood pressure. *Curr Hypertens Rep*, 1999. 1: p. 509-11.
84. Costanbader, K.H., Wright, E., Liang, M. ve ark., Cardiac Risk Factor Awareness and Management in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 2004. 51(6): p. 983-88.
85. Ferrari, P. ve ark., Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab.*, 2003. 17: p. 575-589.