

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP
FAKÜLTESİ

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS'LU HASTALARDA
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE SİNDEKAN-4 DÜZEYİNİN
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ASLI YÜMER

KONYA, 2023

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP
FAKÜLTESİ

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS'LU HASTALARDA
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ VE SİNDEKAN-4 DÜZEYİNİN
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ASLI YÜMER

Danışman: PROF. DR. ADEM KÜÇÜK

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, tezimin her aşamasında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, akademik bilgisine her zaman saygı duyduğum, çalışma azmi her daim yüksek ve bilimsel ufku çok geniş olan, asistanların ve hastalarının hayranlığını kazandığı tez danışmanım Meram Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Adem KÜÇÜK hocama sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın ultrasonografi aşamasında yoğun çalışma temposuna rağmen bana her zaman vakit ayıran, akademik olarak örnek aldığım değerli hocam Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Cengiz KADIYORAN hocama teşekkürlerimi bir borç bilirim.

En zor zamanlarında hep yanımda olan, donanımlı bir iç hastalıkları uzmanı olmamı sağlayan, ekip ruhunu bana en derin şekilde hissettiren başta Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere öğretim üyeleri hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma minnettarım, onlara kalpten teşekkürü bir borç bilirim.

Meram Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalında geçirdiğim çalışma ve eğitim hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tüm kliniklerdeki hemşire, sekreter ve tıbbi destek personellerine teşekkür ederim.

Tez çalışmamın istatistiksel analiz aşamasında desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Kerim YEŞİLDAĞ'a sonsuz teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, vatanıma faydalı bir birey, hastalarıma şifa dağıtabilen iyi bir hekim olmamı sağlayan aileme, bu zamana kadar ki eğitim sürecimde desteğini esirgemeyen tüm öğretmenlerime, yaşama sevincimi ve umudumu her daim yücelten biricik çocuklarım Damla ve Erdem'e, her zaman yanımda olan, desteğini hep hissettiğim eşim ve meslektaşım Uzm. Dr. Yusuf YÜMER'e minnettarım, onlara sonsuz teşekkürlerimi bir borç biliyorum.

Tezimi aklın ve bilimin ışığında her gün yeni tedavi yöntemleri keşfedilen SLE hastalarına umut olması amacıyla onların sağlığına atfediyorum.

ÖZET

Sistemik Lupus Eritematozus'lu Hastalarda Subklinik Ateroskleroz ve Sindekan-4 Düzeyinin İlişkisinin Değerlendirilmesi, Dr. Ashı YÜMER, Uzmanlık Tezi, Konya, 2023

Amaç: Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. SLE hastalarında olduğu bilinen subklinik ateroskleroz süreci ile hastalık aktivitesini karşılaştırmak için karotis intima media kalınlığı (CIMT), hastalık aktivite indeksi (SLEDAI) ve sindekan 4 düzeyleri ile ilişkisini sağlıklı gönüllüler ile kıyaslayarak incelemeye çalıştık.

Materyal ve Metod: Romatoloji polikliniğine başvuran 18 yaş üstü, bilinen başka sistemik hastalığı olmayan 65 SLE hastası ve sağlıklı 65 gönüllü çalışmaya dâhil edildi. ELISA yöntemiyle sindekan-4 düzeyleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun karotis intima media kalınlıkları ölçüldü. Hastaların SLE hastalık aktivite indeksi (SLEDAI), hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik ve laboratuvar verileri istatistik programına (SPSS) kaydedilerek veriler analiz edildi.

Bulgular: Hasta grubunun sindekan-4 (SDC4) değeri (8.211 ± 9.069) ile kontrol grubunun sindekan-4 değeri (26.221 ± 24.653) ($p=0.000$)'ne kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.. Hasta grubunun CIMT değeri (0.558 ± 0.116) ile kontrol grubunun CIMT değeri (0.49 ± 0.117) ($p=0.001$), arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. SDC4 ve CIMT arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0.05$). Sindekan 4 düzeyi ile beden kitle indeksi (BMI) arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0.05$). Hasta grubunun SDC4 düzeyleri ile hastalık aktivite indeksi (SLEDAI) arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0.05$). Yine hasta grubunda CIMT ve SLEDAI arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0.05$).

Sonuç: Subklinik aterosklerozun önemli bir göstergesi olan karotis intima media kalınlığının bizim hasta grubumuzda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olmasına rağmen, Sindekan-4 düzeylerinin aterosklerozu öngörmede güvenilir olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ateroskleroz, BMI, CIMT, Sindekan-4, SLE, SLEDAI

SUMMARY

Evaluation of the Relationship between Subclinical Atherosclerosis and Syndecan-4 Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Dr. Aslı YÜMER, Thesis in medicine, Konya, 2023

Objective: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease. In order to compare the subclinical atherosclerosis process known to occur in SLE patients with disease activity, we tried to examine the relationship between carotid intima media thickness (CIMT), disease activity index (SLEDAI) and syndecan 4 levels by comparing them with healthy volunteers.

Materials and Methods: 65 SLE patients over 18 years of age, without any other known systemic health system, and 65 healthy volunteers were included in the rheumatology outpatient clinic. Syndecan-4 aspect was studied by ELISA method. Carotid intima media thicknesses of the patient and control groups were measured. The patients' SLE disease activity index (SLEDAI), sociodemographic and laboratory data of the patient and control groups were analyzed by recording statistical data (SPSS).

Results: The syndecan-4 (SDC4) value of the patient group (8.211 ± 9.069) and the syndecan-4 value of the control group (26.221 ± 24.653) ($p=0.000$) were found to be statistically significantly lower. The CIMT value of the patient group (0.558 ± 0.116) and the control group were found to be significantly lower. There was a statistically significant difference between the CIMT value (0.49 ± 0.117) ($p=0.001$) of the group. A significant correlation was found between SDC4 and CIMT ($p<0.05$). A significant correlation was found between SDC4 level and body mass index (BMI) ($p<0.05$). A significant correlation was found between SDC4 levels and disease activity index (SLEDAI) of the patient group ($p<0.05$). Again, a significant correlation was found between CIMT and SLEDAI in the patient group ($p<0.05$).

Conclusion: Although the carotid intima media depth, which is an important indicator of subclinical atherosclerosis, was generally higher in our patient group compared to our control group, we think that the Syndecan-4 levels is not reliable in detecting atherosclerosis.

Keywords: Atherosclerosis, BMI, CIMT, Sindecan-4, SLE, SLEDAI

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sistemik Lupus Eritematozus	3
2.1.1. Sistemik Lupus Eritematozus Tanımı	3
2.1.3. Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etiyoloji	6
2.1.5. Genetik Faktörler	6
2.1.6. Hormonal Faktörler	7
2.1.7. Çevresel Faktörler	8
2.1.8. Patogenez.....	9
2.1.9. Klinik	9
2.1.10.1. Genel Semptomlar.....	10
2.1.10.2. Cilt Tutulumu	10
2.1.10.3. Kas İskelet Sistemi Tutulumu	11
2.1.10.4. Böbrek Tutulumu	12
2.1.10.5. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu	14
2.1.10.6. Pulmoner Tutulum.....	15
2.1.10.7. Nöropsikiyatrik Tutulum	16
2.1.10.8. Hematolojik Tutulum	17
2.1.10.9. Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	17
2.1.11. Tanı.....	18
2.1.10.1. SLE Sınıflandırma Kriterleri.....	18
2.1.10.2. Aktivasyon İndeksleri	20
2.1.11. Laboratuvar	21
2.1.12. Tedavi	22
2.1.12.1. Tedavi Protokolleri	23
2.2. Sindekan Protein Ailesi	23
2.2.1. Sindekan Tanımı.....	23
2.2.2. Sindekan Ekspresyonu	24
2.2.3. Sindekan Fonksiyonları	24
2.2.4. Sindekan Protein Etki Alanları.....	25
2.2.5. Sindekanların Klinik Önemi	25

2.2.6.	Sindekan-4 Proteini	25
2.3.	Subklinik Ateroskleroz.....	26
2.3.1.	Subklinik Ateroskleroz Tanım	26
2.3.2.	Aterojenezis.....	26
2.3.3.	Ateromatozis plak yükü	27
2.3.4.	Subklinik ateroskleroz prevalansı.....	28
2.3.5.	Subklinik ateroskleroza ölçmek için teknikler	28
2.3.5.1.	Koroner anjiyografi	28
2.3.5.2.	İntravasküler ultrasonografi.....	28
2.3.5.3.	B mod ultrason	29
2.3.5.4.	Manyetik rezonans görüntüleme	29
2.3.5.5.	Elektron Işını Bilgisayarlı Tomografisi (EBCT)	30
2.3.6.	Subklinik aterosklerozun önlenmesi ve tedavisi.....	30
2.3.7.	SLE'nin erken subklinik aterosklerozis ile ilişkisi	30
3.	MATERYAL VE METOD.....	32
3.1.	Etik Kurul İzni ve Çalışma Desteği.....	32
3.2.	Araştırma Şekli	32
3.3.	Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri	32
3.4.	Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	33
3.5.	İstatistik	33
4.	BULGULAR	34
5.	TARTIŞMA	41
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
7.	KAYNAKLAR.....	50
8.	EKLER.....	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunda sindekan-4 düzeylerinin dağılım histogramı

Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda sindekan-4 düzeyleri dağılımının kutu grafiği

Şekil 3: SDC4 ve BMI arasındaki korelasyon

Şekil 4: SDC4 ve CIMT arasındaki korelasyon

Şekil 5: SDC4 ve SLEDAİ arasındaki korelasyon

Şekil 6: CIMT ve SLEDAİ arasındaki korelasyon

Şekil 7: Sağlıklı gönüllülerde Sindekan-4 düzeyleri ile CIMT değerlerinin spearman korelasyon dağılım grafiği

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: ISN/ RPS 2003 lupus nefriti histopatolojik sınıflandırma kriterleri

Tablo 2: 2019 EULAR/ACR sınıflandırma kriterleri

Tablo 3: SLEDAI aktivite indeksi

Tablo 4: Hasta ve kontrol gurubundaki cinsiyet ve ilaç kullanım durumu

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR: Amerikan Romatoloji Cemiyeti

ALT: Alanin Aminotransferaz

ANA : Anti Nükleer Antikor

APL: Antifosfolipid Antikor

Anti ds-DNA: Anti-Çift Sarmallı DNA

Anti Sm: Anti-Smith antikoru

AST: Aspartat Aminotransferaz

AVN: Avasküler Nekroz

AZA: Azatioprin

BAFF: B Hücresi Aktive Edici Faktör

BAL: Bronkoalveoler Lavaj

BANK1: Ankirin tekrarlı B hücre iskele proteini 1

BILAG: Britanya Adaları Lupus Değerlendirme Grubu

BLK: B Lenfosit Kinaz

C1q: Kompleman bileşeni 1q

CD: Başkalaşım Kümesi (Hücre Yüzey Molekülü)

CDNA: Tamamlayıcı DNA

CIMT: Karotis İntima Media Kalınlığı

CLASI: Kutanöz Lupus Eritematozus Hastalık Alanı ve Şiddet İndeksi

CRP: C Reaktif Protein

EULAR/ACR: The European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (Avrupa Romatizma Birliği/ Amerikan Romatoloji Cemiyeti)

DAH: Diffüz Alveoler Hemoraji

DLE: Diskoid Lupus Eritematozus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EM: Elektron Mikroskobu

FCYR: Fragman kristalleşebilir bölge reseptörü

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

GBS: Guillain Barre Sendromu

GI: Gastrointestinal

GK: Glukokortikoid

GN: Glomerülonefrit

GWAS: Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları

HQ: Hidroksiklorokin

HR: Hazard Ratio (Hayatta Kalma Analizinde Tehlike Oranı)

IF: İmmun Floresan

IFN- α : İnterferon Alfa

IG: İmmünoglobulin

IM: Işık Mikroskobu

İK: İmmün Kompleks

IL-6: İnterlökin-6

IRF5: İnterferon Regülatör Faktör 5

IS: İmmünsüpresan

ISN/RPS: International Society of Nephrology / Renal Pathology Society
(Uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Grubu)

ITGAM: İntegrin alfa M

IVIG: İntravenöz İmmünoglobulin

IVUS: İntravasküler Ultrason

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LN: Lupus Nefriti

LP: Lupus Profundus

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

kDa: Kilo Dalton

KLE: Kutanöz Lupus Eritematozus

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MMF: Mikofenolat Mofetil

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTX: Metotreksat

NF-κB: Nükleer Faktör Kappa B

NSAİ: Non Steroidal Antienflamatuar İlaç

PH: Pulmoner Hipertansiyon

PIP: Proksimal İnterfalangeal Eklem

PSS: Periferik Sinir Sistemi

PTPN22: Protein tirozin fosfataz reseptör olmayan tip 22

RA: Romatoid Artrit

RASF: Romatoid Artrit Sinovyal Fibroblast

RTX: Rituksimab

OİHA: Otoimmün Hemolitik Anemi

OP: Osteoporoz

OPG: Osteoprotegerin

SCLE: Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus

SDC4: Sindekan 4 Proteinini Kodlayan Gen

SDI: Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri (SLICC)/ACR Hasar İndeksi

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLE

Hastalık Aktivite İndeksi)

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics (Sistemik

Lupus Uluslararası İşbirliği Kliniği)

SMR: (Standardized Mortality Ratio): Standardize ölüm oranı

STAT4: Sinyal Transdüseri Ve Transkripsiyon Aktivatörü 4

TE: Tromboemboli

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

TGF-β: Transforme Edici Büyüme Faktör Beta

TNFAIP3: Tümör Nekroz Faktörü, Alfa Kaynaklı Protein 3

TNFSF4: Tümör Nekroz Faktörü Ligand Üst Aile Üyesi 4

UPRC: İdrar Protein Kreatinin Oranı

USG: Ultrasonografi

UV: Ultraviyole Işın

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), kronik, sebebi bilinmeyen, immünolojik bozukluklarla birlikte seyredabilen, otoimmün karakterli, birçok organ ve sistemi tutan bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastalığın kliniği ateş, eklemlerde şişlik, ciltte eritemli döküntülerden, böbrek, santral sinir sistemi, akciğer gibi organ ve sistemlerin etkilenmesine kadar çeşitlilik gösterir. Aterosklerozis; inflamasyon, otoimmünite, kronik hastalık ve dislipidemi ile ilişkilidir. İnflamasyon ile ilişkisi iyi bilinmektedir (1). CRP, fibrinojen, sitokinler, kemokinler, adhezyon molekülleri, proteazlar gibi sistemik inflamatuvar markerler aterosklerozisle ilişkilidir (2). Kardiyovasküler nedenler, SLE hastalarında önde gelen ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (3). Ayrıca normal popülasyonla kıyaslandığında SLE hastalarında kardiyovasküler hastalıklar daha fazla görülmektedir (4). Pignoli ve arkadaşları yaygın aterosklerozla ilişkili erken aterosklerozun gösterilmesinde intima media kalınlığının (CIMT) önemli bir sonografik marker olduğunu saptamışlardır. (5). Sindekan-4 proteini insanlarda SDC4 geni tarafından kodlanır. Yaklaşık olarak 20 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir (6). Sindekanlar, iyi karakterize edilmiş plazma membran proteoglikanlarıdır. Membranı kapsayan çekirdek proteinin hücre içi alanı, aktin hücre iskeleti ve hücre korteksindeki sinyal molekülleri ile etkileşime girerler (7). Sindekanlar, normalde fibroblastların ve epitel hücrelerinin hücre yüzeyinde bulunur. Ayrıca, sindekanlar Fibroblast Growth Faktörlere (FGF) bağlanır ve onları aynı hücre üzerindeki FGF reseptörüne getirir (8). Yapılan çalışmalar sindekan-4'ün ateroprotektif sinyalizasyon görevini sağlayarak endotelial hizalanma yönünü belirlemede oldukça spesifik bir molekül olduğu, mekanik gerilmenin veya yaralanmanın, sindekan-4 ekspresyonunun moleküler regülasyonu yoluyla miyofibroblast göçünü teşvik edebileceğini göstermiştir (9). Ölçülen sindekan-4 düzeyinin miyokard enfarktüsünde görülen miyokard hasar yükü ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (10). Yapılan çalışmalar sindekan-4'ün aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir. SLE'de ise ateroskleroza artmış yatkınlık bulunmaktadır. SLE hastalarında alınan endotelial progenitör hücrelerin in vitro kültürlemede oksidatif stresin artışının sindekan-4 düzeylerini artırabileceği saptanmıştır (11). Yapılan bu in vitro çalışma bizim planladığımız kesitsel çalışmanın öncüsü olmuştur. Serum sindekan-4 düzeyinin subklinik ateroskleroz ile ilişkisi in vivo olarak daha önce hiçbir çalışmada bakılmamış olup tarafımızca ilk kez çalışılacaktır. Çalışmamızın bittiği tarih itibariyle yapılan literatür taramasında, bizim çalışmamıza benzer nitelikte bir çalışmaya rastlanmamıştır. Biz

Çalışmamızda SLE'li hastalarda subklinik aterosklerozun göstergesi olan CIMT ve SLE hastalık aktivitesini gösteren SLEDAI ölçeğini kullanacağız. Sağlıklı gönüllüler ile hasta grubunda sindekan-4 düzeylerini kıyaslayarak subklinik aterosklerozun varlığını doğrulamaya çalışacağız. Sindekan-4'ün SLE hastalarında aterosklerozun göstergesi olan CIMT ile hastalık aktivitesini gösteren SLEDAI ile ilişkisini göstermesi bakımından bu konuda yapılan ilk çalışma olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Lupus Eritematozus

2.1.1. Sistemik Lupus Eritematozus Tanımı

Sistemik lupus eritematozus (SLE), insan vücudunda bulunan organ ve dokuların neredeyse tamamına yakınına etkilendiği, multisistemik, karmaşık bir otoimmün hastalıktır (12). Benzersiz bir klinik sunumunun olması nedeniyle hastalığın teşhisinde en tecrübeli klinisyenler bile zorlanmaktadır (13). Hastalığı aşırı heterojen bir tutulum göstermesi nedeniyle, bazı araştırmacılar bunun bir hastalıktan ziyade sendrom olduğunu iddia etmektedirler (14). Çevresel, genetik, hormonal ve epigenetik faktörler hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır (15). SLE'nin teşhisi zor olabilmektedir. Günümüzde akademik çalışmalarda ağırlıklı kullanılan birkaç sınıflandırma kriteri ortaya atılmış olsa da, bunların klinik ortamda kullanımını hala bir tartışma konusudur.

2.1.2. SLE'nin tarihçesi

Lupus kelime anlamı olarak Latince'de 'Kurt' anlamına gelmektedir. Çünkü yüzde oluşan SLE döküntüsü kurdun ısırık izine benzemektedir (16). Hipokrat tarafından 'Herpes Estiomenos' olarak tanımlanan kutanöz ülserlerin SLE'yi içine alan bir antite olduğu iddia edilmiştir (17). 19. Yüzyılın sonlarına kadar Lupus, sadece cilt tutulumunu içeren lokalize bir hastalık olarak düşünülmekteydi. Lupus'un sistemik tutulumu olan bir hastalık olduğu ilk 1872 yılında Kaposi tarafından gösterilmiştir (18). Hastalığın lokal bulguları dışında adenit, ateş, artralji/artrit, nodüller ve kilo kaybını içerebildiği ve dissemine formun, diskoid lupustan ayrı bir durum olduğu ilk kez gösterilmiştir. 1895-1904 yılları arasında Sir William Osler'in yayınladığı 29 adet sistemik eritemli hastanın 2'si SLE'ye sahip görünmekteydi (19). Jadassohn, 1904'te lupusun hem diskoid hem de sistemik formlarını, yalnızca klinik özellikleriyle ilgili değil, aynı zamanda patolojisi, etiyopatogenezi, tanıları, prognozu ve tedavisi ile ilgili bölümleri de dâhil olmak üzere ortaya koymuştur (20). Emanuel Libman ve Benjamin Sacks bulaşıcı olmayan dört hastanın (bazıları yüz döküntüleri ve böbrek tutulumu olan endokardit vakaları) Osler'in eritemli hasta grubu ile benzerlik gösterdiğini düşündüler, ancak bu hastalara SLE teşhisi koyamadılar (21). Yine de bu durum halen Libman - Sacks endokarditi olarak bilinmektedir. Baehr, Klemperer ve Schifrin'in yapmış olduğu (1935) 23 SLE hastasını içeren otopsi çalışması, farklı bir nefrit tipini "tel döngü lezyonu" olarak tanımladı (22). Klemperer, Pollack ve Baehr (1942), gözlemledikleri

heterojen organ lezyonlarını, kollajen dokulardaki bir değişikliğe bağlı olduğunu varsayarak SLE ve sistemik skleroz için ‘Yaygın Kollajen Hastalığı’ terimini önerdiler (23). Lupus eritematosus (LE) hücresinin 1948 yılında Hargraves ve arkadaşları tarafından keşfedilmesi SLE’yi anlamamız için en önemli engellerden birini ortadan kaldırmıştır (24). Yeni Zelanda tipi hibrit fare modelinde lupus nefriti, hematolojik tutulum ve anti-nükleer antikor (ANA) varlığının gösterilmesi önemli dönüm noktalarından birisi olmuştur (25). 1960’larda yapılan çalışmalarda hastalığın ailesel kökeni ön plana çıkmıştır (26). Arnett ve Schulman’ın tek yumurta ikizlerinde yaptığı bir çalışmada, 2 yıla karşın 9 yıllık hastalık başlangıç süresi farkı; hastalığın çevresel faktörlerden etkilenebileceğini ortaya koymuştur (27). SLE'nin keşfi arttıkça, hastalık değişikliklerini ölçmenin gerekli olduğu hissedildi. Yıllar boyunca çeşitli hastalık aktivite indeksleri önerilmiştir. Bunlardan günümüzde en sık kullanılanları SLEDAI ile Britanya Adaları Lupus Değerlendirme Grubu (BILAG) ve varyantlarıdır. SLE'nin bir diğer önemli sonucu, hastalık aktivitesi, tedavi ve/veya komorbiditeler nedeniyle organ hasarının ortaya çıkmasıdır (28). SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)/ACR Damage Index) adı verilen hasar indeksi 1996 yılında geliştirilmiş olup 12 organ ve/veya sistemde gelişen geri dönüşümsüz hasarları tanımlamaktadır (29). Çeşitli otoimmün hastalıkların tedavisinde köşe taşı olan kortizon, ilk olarak 1950'de Hench tarafından SLE'de kullanılmış ve klinik belirtilerin iyileşmesiyle sonuçlanmıştır (30). Hench ve ark. yaptığı bu çalışma sistemik kortikosteroidlerin kinikte ilk kullanımının önünü açmış ve onlara aynı yıl Nobel Tıp ödülünü kazandırmıştır (31). Steinberg, 1971'de lupus nefriti olan 13 hasta üzerinde yaptığı çalışmada siklofosfamidin idrar sedimentini, proteinüriyi, immünolojik durumu iyileştirdiğini bulmuş, hastalık aktivitesi ve ekstrarenal hastalık üzerine olumlu etkileri olduğunu kanıtlamıştır (32). 21. yüzyılda ise SLE'nin patogenezi hakkındaki birçok karanlık nokta aydınlanmaya başlamıştır. Genetik çalışmalar SLE patogenezinde rol oynayan DNA degradasyonu, apoptoz, tip I interferon, toll benzeri reseptörler (TLR), nükleer faktör kappab (NF-κB) sinyalizasyonu, immün kompleks işleme ile fagositozun yanı sıra B ve T hücreleri, nötrofiller, monosit fonksiyonu ve sinyalizasyon gibi birkaç yolla ilişkili bir dizi belirteçlerin tanınmasına izin vermiştir (33). Bunlara paralel olarak SLE’yi tetikleyebilecek veya kötüleşebilecek ultraviyole ışınları, D vitamini eksikliği, sigara içme, silika veya cıva gibi kimyasallar ve çeşitli çevresel faktörler tanımlanmıştır (34). SLE'nin patogenezi konusundaki anlayışımız geliştikçe hedefe yönelik ajanların gelişimi kolaylaşmıştır. SLE tedavisinde 56 yıldan sonra ilk kez 2011 yılında Belimumab isimli B-hücresi aktive edici faktörü (BAFF) inhibe eden bir insan monoklonal antikorunu piyasaya sürülmüştür (35). Bu son gelişme SLE’nin tarihçesine önemli bir dönüm

noktası olarak anılmaktadır. Son on yılda hastalığın immünopatogenezini ortaya koyan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hem hastalık sonucunu tahmin etmeye hem de tedavileri yönlendirmeye yardımcı olabilecek lupus biyobelirteçlerini tanımlamaya yönelik çabalar sarf edilmektedir.

2.1.3. Epidemiyoloji

Sistemik lupus eritematozus (SLE), farklı etnik, ırksal ve yaş grupları arasında dünya çapında önemli bir hastalık yükü olan prototipik sistemik otoimmün hastalıktır. Hastalık erişkin yaş grubunda ortalama 31 yaşında, geç başlangıçlı olarak tarif edilen yaş grubunda ise 57 yaşında teşhis edilir ve teşhis edildiği yaş grubu dolayısı ile ciddi sosyal ve ekonomik kayıplar oluşturur (36). SLE'nin yaşa göre standardize edilmiş prevalansı ve insidans oranları sırasıyla 100.000 kişi-yılı başına 62,2 ve 4,6 olup yaşam süresi boyunca kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 9 kat daha fazla oranda saptanmaktadır (37). Özellikle üreme çağında olan kadınlarda bu baskın fark ön plana çıkmaktadır. Etnik olarak ise hispanik olmayan beyaz kadınlara kıyasla (100.000'de 64,3) hispanik olmayan siyahi kadınlarda (100.000'de 210,9) hastalık daha sık görülmektedir (38). Erkekler ise kadınlardan daha ileri yaşta teşhis edilmektedir. Erkekler ayrıca daha fazla kardiyovasküler komorbiditeye sahip olup daha sık hastane yatışları olmaktadır. Erkeklerin kilo kaybı, lupus nefriti, lenfadenopati, splenomegali ve pulmoner fibrozis olma olasılığı daha yüksektir. Kadın hastalarda inflamatuvar döküntü, alopesi, Raynaud fenomeni ve artrit görülme olasılığı daha yüksektir (39). Dünya çapında SLE insidansı ve prevalansının değerlendirildiği sistematik bir incelemede, SLE insidansı ve prevalansına ilişkin en yüksek tahminler Kuzey Amerika'da saptanmış olup (sırasıyla yılda 23,2/100.000 kişi ve 241/100.000) Afrika ve Ukrayna'da (yılda 0,3/100.000 vaka) ise daha düşük SLE insidansı bildirilmiştir. En düşük prevalans Kuzey Avustralya'da (847 kişilik bir örnekleme 0 vaka) saptanmıştır (40). SLE'nin akrabalık ile ilişkisini araştıran Danimarka'da yapılan bir araştırma, 36 yıllık bir süre boyunca hastanede yatan SLE hastalarını tanımlamış ve bunları Sivil Kayıt Sistemi aracılığıyla akrabalarıyla eşleştirmiştir. Daha sonra Danimarka ikiz kayıt sistemini kullanılarak ikizlerin kimliği belirlenmiştir. SLE hastalarının birinci derece (Hazard Ratio [HR] = 10,3) ve ikinci veya üçüncü derece akrabaları (HR = 3,60) arasında SLE risk oranları yüksek saptanmıştır. Diğer otoimmün hastalık riski, hem SLE'den etkilenen birinci derece (HR = 2,08) hem de ikinci veya üçüncü derece akrabalar (HR = 1,38) arasında önemli ölçüde yüksek saptanmıştır (41). SLE'den ölüm genel popülasyona göre iki ila üç kat daha yüksektir. Ayrıca SLE'li hastalarda sık görülen ölüm nedenleri arasında enfeksiyonlar ve

kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır (3). SLE'de tüm nedenlere ve nedene özgü standardize ölüm oranlarını (SMR) inceleyen çalışmaların bir meta-analizinde SLE hastalarında tüm nedenlere bağlı standart mortalite oranları 2,6 kat artmıştır. Ölüm riski, böbrek hastalığına (SMR 4,689), kardiyovasküler hastalığa (SMR 2.253) ve enfeksiyona (SMR 4,980) bağlı ölümlerde önemli ölçüde artmış olup ancak kansere (SMR 1,163) bağlı ölüm oranlarında değişiklik olmamıştır (42).

2.1.4. Etiyoloji

SLE etiyojisi kadın cinsiyeti etkileyen faktörlerin baskın olduğu çevresel ve genetik nedenlerden etkilenmektedir. Bu faktörler, endojen nükleer antijenlere karşı geri dönüşümü olmayan immünolojik bir bozulmayı tetiklemektedir. Genetik faktörlerin, SLE geliştirmeye yatkınlığı etkilemek için yaşam boyu çevresel maruziyetlerle etkileşime girdiğine inanılmaktadır. En güçlü epidemiyolojik kanıtlar bize hastalığın silikaya maruz kalma, sigara içimi, oral kontraseptif kullanımı ve postmenopozal hormon replasman tedavisi ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (43). Yüksek IFN- α 'nın SLE'de patojenik bir rol oynadığı düşünülmektedir ve bu sitokin plasenta tarafından eksprese edilmektedir. Bu durum SLE'deki kadın hâkimiyetine bir açıklama getirebilir (44).

2.1.5. Genetik Faktörler

Sistemik lupus eritematozus (SLE), belirli çevresel veya stokastik (değişken, rastlantısal) uyaranlara maruz kalmış genetik olarak yatkın bireylerde ortaya çıkan karmaşık bir otoimmün hastalıktır. SLE gelişiminde, fenotipik heterojeniteye rağmen güçlü bir genetik katkı (>%66) rol oynamaktadır. İkiz bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, 107 ikiz çiftinden 45 monozigot çiftinin %24'ü ve 62 dizigot çiftinin %2'si SLE ile uyumlu bulunmuştur (45). Ayrıca SLE'li hastalarda yüksek kardeş nüks risk oranı (genel popülasyona göre 8 kat ile 29 kat arasında daha yüksek) saptanmıştır (46). SLE ile ilişkili gen ürünlerinin çoğu, Toll benzeri reseptör ve tip I interferon sinyal yolları, bağışıklık düzenleme yolları ve bağışıklık komplekslerinin temizlenmesini kontrol edenler dâhil olmak üzere önemli patojenik yollara katılır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile HLA ve Fcy reseptör genlerinin genetik varyantları, IRF5, STAT4, PTPN22, TNFAIP3, BLK, BANK1, TNFSF4 ve ITGAM dâhil olmak üzere SLE ile 30'dan fazla güçlü genetik ilişki tanımlamıştır (47). Aday gen vaka-kontrol çalışmaları ile SLE'li hastalarda, etnik olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrol bireylerine göre daha yüksek bir frekansta bir test genetik belirtecinin bulunup bulunmadığını değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışmalar

sonucunda bu genomik verilere ulaşılmıştır. MHC sınıf II ve Fcy reseptör (FcyR) genlerinin varyantlarının, tamamlayıcı bileşenlerin C1q, C2 veya C4'ün bir eksikliğinde olduğu gibi SLE'ye yatkınlık kazandırdığı yine bu çalışmalar sayesinde ortaya konulmuştur (48).

2.1.6. Hormonal Faktörler

Sistemik lupus eritematozus (SLE), kadınlarda özellikle baskın izlenen, üreme yıllarında en yüksek insidansı ile bilinen akut ve kronik otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın başlangıcına puberte öncesinde ve menopoz sonrasında daha nadir olarak rastlanmaktadır. Cinsiyet hormonları sadece üreme sistemini kontrol etmekle kalmaz, aynı zamanda bağışıklık tepkisinin gelişimini ve işlevini de düzenler. Tarihsel olarak, erkek ve dişi lupus eğilimli farelerde gonadektomi/hormon yoksunluğu ve hormon takviyesi ile ilgili çalışmalar, östrojenin hastalığı hızlandırdığı veya kötüleştirdiği, östrojenin çıkarılmasının dişilerde hastalığı iyileştirdiği lupus ile seks hormonları arasında açık bir ilişki olduğunu göstermiştir. Erkek gonad çıkarılması, erkek farelerde hastalığa duyarlılığı artırır ve androjen takviyesi, dişi farelerde hastalığı iyileştirir (49). Doğal veya kazanılmış olarak humoral ve hücre aracılı bağışıklık cevapları hormonlar tarafından etkilenmektedir. Bu mekanizmaların düzensizliği otoimmün hastalıklara katkıda bulunmaktadır. B hücresi aktive edici faktör (BAFF) olarak da adlandırılan B lenfosit stimülatörü (Blys), B hücrelerinin hayatta kalması ve olgunlaşması için hayati bir sitokindir. SLE hastalarında yüksek B lenfosit stimülatörü serum seviyeleri bulunmuştur (50). İnsan çalışmalarında, östrojen tedavisinin, sağlıklı erkek ve kadınlardan alınan periferik kan lökositlerinde BAFF mRNA düzeylerinin artmasına neden olduğu gösterilmiştir (51). Erken menarş yaşı, oral kontraseptif kullanımı, erken menopoz yaşı, cerrahi menopoz ve postmenopozal hormon kullanımı olan kadınlarda SLE gelişimi riski artmış olarak bulunmuştur (52). Doğurganlık çağında artan prolaktin (PRL) düzeyleri SLE patogenezi ile ilişkilidir. PRL, hem lenfoid hem de miyeloid hücrelerin çoğalmasını ve hayatta kalmasını düzenler. Timik mikro ortamı etkileyerek T hücre repertuarlarının seçimini de etkiler. Otoimmün koşullarda, PRL, düzenleyici T hücrelerinin aktivitesine müdahale eder. Ayrıca, enerjik B hücrelerinin aktivasyon eşiğini düşürerek B hücresi toleransını da etkiler. CD40L ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin üretimi de PRL tarafından teşvik edilir. Bu da SLE'nin ayırt edici özelliklerinden biri olan otoantikorların üretimine yol açar (53). Östrojenik hormonlar hem immün sistemi uyarıcı hem de immün baskılayıcı özelliklere sahiptir. Sistemik lupus eritematozusta (SLE), gebelik hastalık alevlenmeleri ile ilişkilidir. Bazı durumlarda, eksojen östrojen duyarlı bireylerde yeni SLE gelişimine, önceden var olan SLE alevlenmelerine ve trombozlara zemin hazırlar (54). SLE

hastalığında kadın cinsiyetin baskın olması ve bu baskınlığında doğurganlık çağı kadınlarda erkeklere kıyasla 10 kat artış göstermesinde östrojenin rol oynadığı düşünülmüştür (55). Ayrıca, kadın paternine benzeyen anormal bir östrojen/androjen paterni ile karakterize edilen bir XXY genetik sendromu olan Klienefelter sendromu, erkeklerde daha yüksek SLE prevalansı ile ilişkilidir (56).

2.1.7. Çevresel Faktörler

Sistemik lupus eritematozus (SLE), muhtemelen genetik ve çevresel risk faktörleri arasındaki etkileşimden kaynaklanan karmaşık, birden çok sistemi tutabilen, otoimmün bir hastalıktır. Silika, sigara içimi, oral kontraseptifler, postmenopozal hormon tedavisi ve endometriozis ile SLE insidansı arasında güçlü ilişkiler bulunmuştur (57). Sigara içiminin SLE gelişimi üzerindeki etkilerine yönelik kanıtlar mevcuttur. Sigara dumanından kaynaklanan toksik bileşenlere (örn. katran, nikotin, karbon monoksit, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve serbest radikaller) maruz kalma, oksidatif stresi indükleyebilir. Bu durum endojen proteinlere ve DNA'ya doğrudan zarar vererek gelişiminde rol oynayabilecek olan genetik mutasyonlara ile gen aktivasyonuna neden olabilir. Sigara içimi, B ve CD4 T hücre yüzeylerinde CD95 ekspresyonunu uyarır, potansiyel olarak otoimmüniteyi indükler (58), ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır (59). SLE hastaları ile yapılan retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında, halen sigara içenlerin, hiç sigara içmeyenlere kıyasla anti ds-DNA (anti-çift sarmallı DNA) antikorlarına sahip olma olasılığı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (60). Alkol, immünojenlere karşı hücre tepkileri azaltır. Alkol ayrıca alveolar makrofajlarda ve insan kan monositlerinde hem in vivo hem de in vitro tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin (IL)-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini baskılar (61). Alkol tüketimi ve SLE riskine ilişkin epidemiyolojik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Altı vaka kontrol çalışmasının ve bir kohort çalışmasının (<10 yıl tedavi edilen SLE hastalarının çalışmaları dâhil) müteakip bir meta-analizi, orta düzeyde alkol alımının SLE riski üzerinde önemli ölçüde koruyucu bir etkisi olduğunu göstermiştir (62). D vitamini, aktif formuna (1 α ,25(OH) 2 D3) metabolize edildiğinde immünosupresif olabilir ve UV-B radyasyonunun kutanöz D vitamini sentezini uyararak SLE riskini azaltabileceği öne sürülmüştür (63). Birçok kesitsel ve vaka-kontrol çalışması, kontrollerle kıyasla SLE hastalarında düşük 25(OH) D vitamini konsantrasyonlarının olduğunu bildirmiştir, ancak düşük D vitamininin kronik hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu açık değildir. 105 tane SLE hastasını içeren yeni bir uluslararası vaka kontrol çalışması, SLE tanı tarihinden itibaren 24 ay içinde uygulanan aşular ile SLE gelişimi arasında hiçbir ilişki

olmadığını göstermiştir (64). Kristal silika, proinflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu indükleyen, T hücre yanıtlarını uyaran, düzenleyici T hücrelerinin sayısını azaltan, oksidatif stresi artıran ve apoptozu indükleyen iyi bilinen bir adjuvandır (65). Silika maruziyeti ile SLE olayı arasındaki ilişki hem tarımsal hem de kentsel ortamlarda rapor edilmiştir. Vaka kontrol çalışmaları, maruziyet tipine ve artan yoğunluk veya süreye göre doz-yanıt ilişkisini göstermiştir (66). Bir vaka-kontrol çalışması, siyah çay tüketimi ile SLE riskinde önemli bir artış olduğunu ve kahve tüketimi ile sınırda artmış bir risk olduğunu, ancak yeşil çayın olmadığını göstermektedir (67).

2.1.8. Patogenez

SLE, otoreaktif B ve T hücrelerinin varlığı ile karakterize; geniş, heterojen otoantikör grubunun (autoAb) oluşturduğu otoimmün bir hastalıktır (68). T hücreleri, B hücreleri, dendritik hücreler, Fcy reseptörleri, pro-inflamatuvar sitokinler, kompleman yol ve apoptoz anormalliklerinin SLE tüm patogenezinde etkin bir rol oynadığı tespit edilmiştir (69). SLE'deki anormal adaptif bağışıklık tepkileri için doğuştan gelen bağışıklık mekanizmaları gereklidir. Dolaşımdaki IFN- α seviyeleri, patogenezde nedensel rolü olan SLE'de kalıtsal bir risk faktörüdür. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), SLE'nin karmaşık genetik mimarisini kısmen aydınlatmaya ve bazı alellerin tüm ataların geçmişlerinde bulunmadığını göz önünde bulundurarak, farklı kıtasal popülasyonlardaki risk varyantlarındaki mevcut farklılıklara işaret etmeye çalışmıştır (70). SLE'nin patogenezini, hastalık gelişimine katkıda bulunan spesifik genlerin ekspresyonunu değiştiren bir epigenetik değişiklik üretmek için eksozom (çevresel etki) ve genom arasındaki karmaşık bir etkileşimi içermektedir.

2.1.9. Klinik

SLE'deki patolojinin çoğu, çeşitli organlarda kompleman ve diğer inflamasyon aracılarını tetikleyen immün kompleks birikintileri ile ilgilidir. Semptomlar kişiden kişiye değişir ve vücudun hangi bölümünün etkilendiğine bağlı olarak gelip gidebilir, hafif, orta veya şiddetli olabilir. SLE, klinik olarak hafif kendi kendine düzelen semptomlardan yaşamı tehdit eden ciddi organ tutulumuna kadar değişen geniş bir klinik belirtiler yelpazesi ile karşımıza çıkabilmektedir (15). Klinik ve serolojik heterojenitenin olması; SLE'nin hem tanısının koyulmasını zorlaştırmakta hem de organ hasarının artışına yol açmaktadır.

2.1.10.1. Genel Semptomlar

SLE'li hastalar çeşitli sistemik belirtilerle başvurabilir. Genel semptomlar ateş, halsizlik, artraljiler, miyaljiler, baş ağrısı, iştah ve kilo kaybı olarak öne çıkmaktadır. Yorgunluk, ateş, artralji ve kilo değişiklikleri yeni vakalarda veya tekrarlayan aktif SLE alevlenmelerinde en sık görülen semptomlardır. SLE ile ilişkili en yaygın yapısal semptom olan yorgunluk, aktif SLE'ye, ilaçlara, yaşam tarzı alışkanlıklarına veya eşlik eden fibromiyaljiye ve afektif bozukluklara bağlı olabilir. Aktif SLE'ye bağlı yorgunluk genellikle diğer klinik ve laboratuvar belirteçleri ile uyum içinde ortaya çıkar. Ateş çoğu kez nonspesifik olarak ortaya çıkabilir. Aktif SLE'li hastalarda kilo kaybı olabilir. Bu semptomlar diğer otoimmün hastalıkları, bulaşıcı hastalıkları, endokrin anormallikleri, kronik yorgunluğu ve fibromiyaljiyi taklit edebilir (71). 275 hastayı kapsayan kesitsel bir çalışmada hastanın semptom başlangıcından son tanıya kadar olan süre izlenmiştir. SLE hastalarının dörtte üçünde tanının 6 aydan daha fazla geciktiği ve bunun daha fazla organ hasarı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (72).

2.1.10.2. Cilt Tutulumu

SLE ilişkili deri lezyonları akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Lupuslu hastalarda cilt lezyonları spesifik veya spesifik olmayabilir. Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR), klinik çalışmalarda SLE tanımını işlevsel hale getirmek için bir sınıflandırma aracı olarak 11 kriter belirlemiştir. SLE'nin bu 11 revize kriterinden dördünü kutanöz lezyonlar oluşturmaktadır. Cilt tutulumları, sistemik lupus eritematozus (SLE) vakalarının %85'e kadarını kadar içerir ve kutanöz lupus eritematozus (KLE) ile ilgili tek organ olabilmektedir. Kutanoz Lupus Eritematozus Hastalık Alanı ve Şiddet İndeksi (CLASI), hastalık aktivitesinin tanımlanma şeklini standartlaştıran ve klinik bir değişikliği tanımlamak için kılavuzlar sağlayan klinik bir araç olarak kullanılır. Bu klinik araç, kutanöz lupus eritematozusta hastalık aktivitesini ve hasarı ölçer. Aktivite skoru eritem, skala, mukoz membran lezyonları ve skar bırakmayan alopesiyi temel alır (73). Malar raş, yanaklar ve burun kanadı üzerinde belirgin olan döküntüleri ifade etmek için kullanılır. Nazolabial kıvrımlarda bu döküntülere rastlanmaması tipiktir. Ultraviyole ışığa (UV) maruz kalmak deri döküntülerine veya SLE alevlenmelerinin diğer semptomlarına neden olur. Yüz, kollar veya eller gibi güneşe maruz kalan bölgelerde maküler veya yaygın eritematöz döküntü oluşur ve genellikle 1 günden fazla sürer. Bazen klasik olarak parmak eklemlerini koruyan ellerin dorsal yüzlerinde eritemli papüller veya maküller gözlenir. Üçüncü cilt tutulumu

kronik bir dermatolojik hastalık olan diskoid lupus eritematozus (DLE), kronik KLE'nin en yaygın şeklidir. Lezyonlar sistemik lupusun bir parçası olabilir veya ayrı bir tanısal varlık olan organ tutulumu olmayan diskoid lupusu temsil edebilir. Lezyonlar disk şeklinde, değişen boyutlarda eritemli plaklardır ve elle kaldırıldığında ağrılı olan foliküler hiperkeratoz alanları içerir. Hastalığın ilerlemesi, pigment değişiklikleri, kalıcı, depresif yara izi, atrofi ve alopesi ile sonuçlanabilir. Alopesi, SLE'nin genellikle daha az spesifik bir kutanöz özelliğidir ve lupuslu kişilerin yaklaşık yüzde 45'inde hastalığın seyri sırasında bir zamanda ortaya çıkar. Genellikle geçici bölgeleri etkiler veya düzensiz bir saç dökülmesi modeli oluşturur. Çoğu zaman, saç dökülmesi hastalığın başlangıcında meydana gelir ve hastalığın ilk belirtilerinden biri olabilir. Hastalık kontrol altına alındığında saçların tekrar çıkması gerekir. Bazen kafa derisinde, genellikle subakut veya kronik diskoid olan ve saç folikülünü engelleyen bir döküntü vardır. Bu durumda hastada kalıcı bir sikatrisyel alopesi alanı kalır. Subakut kutanöz lupus eritematozus (SCLE), lupus eritematozusun ışığa duyarlı, skar bırakmayan, indurasyonsuz bir formudur. Lupus profundus (LP), kutanöz lupus eritematozus'un benzersiz bir tezahürü olabilen veya SLE'nin klinik başlangıcından önce veya sonra ortaya çıkan bir formudur. Lupus profundus, normal veya daha az sıklıkla tutulmuş cilt altında ortaya çıkan derin kaslı endurasyonlardan veya subkutan nodüllerden oluşur; üstteki cilt eritemli, atrofik, ülserli olabilir ve iyileştiğinde depresif bir yara izi bırakabilir.

2.1.10.3. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

SLE hastalarında kas-iskelet sistemi tutulumu oldukça yaygındır. Artralji, artrit, osteonekroz (kemiğin avasküler nekrozu) ve miyopati başlıca belirtilerdir. Genellikle glukokortikoid (GK) tedavisine bağlı olan osteoporoz, kırık riskini artırabilir. Eklem tutulumu, SLE hastalarında gözlenen en yaygın özelliktir ve hastaların yüzde 95'ine varan oranda kaydedilmiştir. SLE'li hastalarda eklem tutulumunun belirtileri heterojendir ve hafif artraljiden daha şiddetli artropatiye kadar değişir (74). SLE artrit tipik olarak eroziv değildir ve genellikle romatoid artrit (RA) farklıdır. SLE'nin artrit ve artraljileri gezici olma eğilimindedir. Belirli bir eklemdeki semptomlar 24 saat içinde geçebilir, ancak genellikle daha uzun sürebilir. Herhangi bir eklem tutulabilmesine rağmen, artrit genellikle dizler, karpal eklemler ve parmak eklemleri, özellikle proksimal interfalangeal (PIP) eklem için bir tercih ile simetrik ve poliartikülerdir. Ayak bilekleri, dirsekler, omuzlar ve kalçalar daha az sıklıkla tutulur. Sakroiliak eklemler ve servikal omurga tutulumu olabilir, ancak nadirdir. Miyozit hastaların sadece yaklaşık %4'ünde görülür. Kas enzimlerinin yükselmiş serum

seviyeleri gözlemlenebilir veya görülmeyebilir. Fibromiyalji ilişkili olabilir ve genel yorgunluğa katkıda bulunabilir. Miyozit çoğunlukla ekstremitelerin proksimal kaslarını tutmaktadır (75). Çeşitli çalışmalarda SLE hastalarında osteoporoz (OP) prevalansı %4 ila %42,4 arasında bulunmuştur. OP prevalansı yaş, hastalık süresi, kümülatif glukokortikoid dozu, glukokortikoid zamanında istatistiksel olarak etkilenmektedir (76). SLE hastalarında inflamatuvar hastalığın kendisi, hastalığa bağlı komorbidite ve tedavisi nedeniyle osteoporozu yatkınlık mevcuttur. Postmenopozal kadın ve kortikosteroid (KS) başlanan yüksek riskli hastalarda kemik dansitometri ölçümü yapılmalıdır. Avasküler nekroz (AVN), kan akışının bozulması nedeniyle kemik dokusunun ölmesiyle oluşmaktadır. AVN etiyojisi multifaktöriyeldir; kortikosteroid kullanımı travmadan sonra ikinci en önemli faktördür ve sistemik lupus eritematozus (SLE) en sık altta yatan hastalıktır (77). Prospektif bir geniş hasta kohortunda 1729 SLE hastasının 234'ünde (%13,5) 581 bölgede semptomatik osteonekroz geliştiği bildirilmiştir (78). Avasküler nekrozun (AVN) en çok geliştiği bölgelerin başında femur başı gelmekte olup bunu sırasıyla humerus başı, diz eklemi, el ve küçük ayak eklemleri takip etmektedir. Eklem fonksiyonlarda kayıp ve ağrı hastalarda en çok görülen bulgular olmaktadır.

2.1.10.4. Böbrek Tutulumu

SLE'de böbrek tutulumu yaygın olarak görülmektedir. Lupus nefriti (LN) tanısı konulduğunda hastaların büyük bir kısmında plazma kreatinin konsantrasyonu yükselmiş olsun veya olmasın idrar tahlillerinde bir anormallik mevcuttur. SLE'de glomerülonefrit (GN) insidansı ise klinik olarak % 40-70 arasında, histolojik olarak ise % 90'lara kadar ulaşmaktadır (79). LN varlığında genel SLE mortalitesi %12'den %20-40'lara kadar çıkmaktadır. SLE'de böbrek hasarının glomerülde DNA ve diğer nükleer antijenleri içeren immün komplekslerin (İK) depolanmaları ve sonuçta kompleman sisteminin aktivasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. LN olan kişilerin %10-30'u diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine ilerler. LN'nin klinik olarak tanımlanması zor olabilir çünkü hastalarda özellikle erken dönemde belirgin böbrek hastalığı belirtileri görülmez. Bunun yerine, LN en yaygın olarak lupuslu hastalarda idrar ve laboratuvar verilerinin dikkatli bir şekilde incelenmesinden sonra keşfedilir. LN'yi klinik olarak teşhis etmek için proteinüri mevcut olmalıdır. Nefrotik düzeyde proteinüri (protein atılımı > 3,5 gram/gün) vakaların %50'sine kadar bulunur. Proteinüri ölçümü, spot idrarda veya 24 saatlik idrar toplamada idrar protein/kreatinin oranı (UPRC) ölçülerek gerçekleştirilebilir. Spot numunedan alınan UPCR, uygun olmasına rağmen LN'de hatalı olabilir ve gerçek proteinüri seviyesini olduğundan

fazla veya az tahmin edebilir. Bu nedenle, bireysel hastalarda eğilimleri taramak ve takip etmek için bir spot idrar örneği kullanılabilir de, tedavinin değiştirilmesi gibi kritik klinik kararlar için 24 saatlik idrar toplama ile doğrulanmalıdır (80). LN tanısı ve sınıflandırmasında altın standart perkütan böbrek biyopsisidir. İdrar proteini atılımı 500 mg/günü aştığında böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1982 yılında yayınlanan LN sınıflamasından sonra, 2003 yılında Uluslararası Nefroloji Derneği ve Renal Patoloji Derneği (ISN/RPS) sınıflaması yaygın kullanıma girmiştir. Bu sınıflama hastalığı histopatolojik olarak 6 kategoriye ayırmaktadır. ISN/RPS sınıflandırması yalnızca glomerüller içindeki İK birikimlerinin konumuna, glomerüler tutulumun derecesine ve hasarın akut inflamasyonu (aktif hastalık) veya sklerozu (kronik hastalık) yansıtır yansıtmadığına dayanır.

Tablo 1: ISN/ RPS 2003 lupus nefriti histopatolojik sınıflandırma kriterleri (81)	
Sınıflandırma	Patolojik özellikler
Sınıf 1 LN (Minimal mezengial LN)	IM: Normal IF: Glomerüllerde immün depozit birikimi
Sınıf 2 LN (Mezengioproliferatif LN)	IM: Mezengial hipersellülarite IF ve EM: Az miktarda subendotelyal ve subepitelyal depozitler
Sınıf 3 LN (Fokal LN)	IM: Glomerüllerin %50'sinden azında tutulum IF ve EM: Fokal subendotelyal immün birikim, glomerüler endokapiller veya ekstrakapiller glomerülonefrit
Sınıf 4 LN (Diffüz LN) Diffüz segmental GN (4S): segmental tutulumun görüldüğü tip Diffüz global GN (4G): global tutulumun görüldüğü tip	IM: Glomerüllerin %50'sinden fazlasında tutulum IF ve EM: Endokapiller veya ekstrakapiller glomerülonefrit, tipik diffüz subendotelyal immün birikim, mezengial değişiklikler
Sınıf 5 LN (Membranöz LN)	IM: Subepitelyal immün birikim IF ve EM: İlerlemiş sklerotik lezyonlar
Sınıf 6 LN (Sklerozan LN)	IM: Glomerüllerin %90'ından fazlasında skleroz IF ve EM: Global skleroz

IF ve EM: Global skleroz LN: Lupus nefriti; GN: glomerülonefrit; IM: ışık mikroskobu, IF: immün floresan; EM: elektron mikroskobu (81)

2.1.10.5. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

Kalp, SLE'de en sık etkilenen organlardan biridir. Perikard, miyokard, koroner arterler, kapakçıklar ve iletim sistemi dâhil olmak üzere kalbin herhangi bir kısmı etkilenebilir. Perikardit ve miyokardite ek olarak, yüksek koroner arter hastalığı (KAH) insidansı, özellikle yaşlı erişkin hastalarda ve uzun süredir SLE'si olan hastalarda giderek artan bir şekilde bir mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir (82). Hastalığın seyri boyunca, lupus hastalarının %50'sinden fazlasında kardiyak belirtiler gelişebilir, bu da mortalitenin artmasına neden olur (83). 28 çalışmayı içeren sistematik bir gözden geçirme, SLE hastalarında kardiyovasküler hastalık (miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık dâhil) riskinin genel popülasyonla karşılaştırıldığında en az iki katına çıktığını bulmuştur (84). SLE'li hastalarda anjina ve miyokard enfarktüsü en yaygın olarak ateroskleroza bağlıyken, bunlar nadiren anjiyografik olarak normal bir koroner arterdeki tromboza bağlı olabilir. Ek olarak bu durum koroner vaskülit veya arteriyel emboliden kaynaklanabilir (85). Perikardit en karakteristik SLE kardiyak tutulumlarından biridir. Ekokardiyografik çalışmalar, SLE hastalarının %11 ila %54'ü arasında perikardiyal tutulum olduğunu göstermektedir (86). Akut perikardit, serofibrinöz veya fibrinöz olabilir. Kronik perikarditte ise fibrinöz veya fibrofibrinli tutulum hâkimdir. Hafif perikardit vakalarında non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAID) ve düşük doz metilprednizolon (0,5 mg/kg/gün) kullanılırken, tamponad gibi ciddi vakalarda yüksek doz steroid, metotreksat (MTX), azatioprin veya mikofenolat mofetil ve intravenöz immünoglobulin (IVIG) kullanılmaktadır. Anatomik ve fonksiyonel kapak anormallikleri, SLE'de sık gözlenmektedir. Libman-Sacks endokarditi, "atipik verrüköz endokardit" olarak da adlandırılan en karakteristik lezyondur. Vakaların %40-50'sinde transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve %50-60 transözofageal ekokardiyografi (TEE) ile kapak anormallikleri gösterilmiştir (87). SLE hastalarında miyokardiyal disfonksiyon; erken ateroskleroza bağlı hastalığın haricinde hipertansiyon (HT), böbrek yetmezliği, kapak hastalığı, klorokin ve siklofosfamid gibi ilaçlardan kaynaklanan toksisite nedeniyle oluşmaktadır. SLE hastalarında, koroner arter hastalığı %6 ila %10 arasında görülmekte olup sağlıklı erişkinlere göre 4 ila 8 kat yüksek risk saptanmıştır (88). Ateroskleroz; koroner arterit, antifosfolipid antikor pozitifliği, tromboz, kortikosteroid kullanımı, vazospazm ve hipertansiyon gibi nedenlerle SLE'de koroner arter hastalığı riski oldukça yüksektir (89). SLE hastalarında ateroskleroz ile ilişkili olarak inflamatuvar belirteçler (CRP ve diğer pentraksinler), immünolojik faktörler (anti-b2 glikoprotein I, antioksidize LDL, anti-ı1sı şoku

proteini 60/65), lipoproteinler veya pıhtılaşma parametrelerinin ilişkileri son yıllarda önerilmekte ve gözden geçirilmektedir (90).

2.1.10.6. Pulmoner Tutulum

SLE birçok organı tutmasına rağmen pulmoner tutulum hastalığının son evrelerinde belirginleşmektedir. SLE’de görülen en yaygın tutulum plörit olmasının dışında parankimal hastalık, pulmoner vasküler hastalık, diyafragma disfonksiyonu ve üst hava yolu disfonksiyonu da görülebilmektedir (91). SLE ile pulmoner tutulumunun prevalansı, yüksek pulmoner enfeksiyon oranları nedeniyle karmaşıktır. Otopsi verilerinden elde edilen bulgulara göre SLE hastalarının %80’inde pulmoner tutulum olduğu gözlenmiştir (92). Diğer bağ dokusu hastalıklarına kıyasla SLE’de yüksek oranda plevral tutulum gözlenmektedir. SLE hastalarının %30-50 arasında hastalık seyri boyunca semptomatik plevral inflamasyon gelişebilmektedir (93). SLE'deki plevral efüzyonlar iki taraflı olma eğilimindedir. Ancak az miktarda olup radyografide izlenmeyebilir. Plevral sıvıda düşük kompleman düzeyleri ve anti nükleer antikor pozitifliği (ANA) görülmekle birlikte bunlar tanısal olmamaktadır (94). Plevral sıvılar genellikle non steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİ) ve düşük doz sistemik steroidler ile gerilemektedir. Tekrarlayan efüzyonlarda yüksek doz steroid ve diğer immünsüpresan (İS) ajanların yanında talk pudrası, tetrasiklin, bleomisin gibi ajanlarla plöredezis işlemi de gerçekleştirilebilir. (95). Nadiren görülsede olsa akut lupus pnömonisi (%1 – 12 arasında) korkulan bir tutulumdur. Hastalar genellikle ateş, öksürük, plörezi, hipoksi ile birlikte nefes darlığı ve bazen hemoptizi ile başvurur. Lupus pnömonisi olan hastaların çoğunda anti-ds DNA antikor pozitif saptanmaktadır. Tomografide saptanan diffüz alveoler tutulum paterni hastalığının diffüz alveoler hemorajiden (DAH) ayrımını zorlaştırmaktadır (96). Tanı genellikle bakteriyel bir pnömoninin dışlanması ile konulmaktadır. Sistemik steroidlerin yüksek doz kullanımı bu tabloda önceliklidir. Kronik interstisyel akciğer hastalığı (İAH) olarak da adlandırılan fibrotik lupus pnömonisi, SLE hastalarında %3 ila %13 oranında görülür. Kuru öksürük, sinsi ilerleyen eforla oluşan nefes darlığı hastalığın en belirgin bulgularıdır. Spirometride restriktif bir solunum fonksiyon kaybı saptanmaktadır. Açıklanamayan dispne, diyaframın yükselmesi (genellikle iki taraflı) ve azalmış akciğer hacimleri küçülen akciğer sendromu olarak SLE hastalarında tanımlanmıştır (97). DAH SLE hastalarında nadir olarak gelişmesinde rağmen mortal bir tablodur. Hızlı bir şekilde gelişen nefes darlığı, öksürük, hemoptizi ve bazen ateş en tipik bulgularıdır. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında hemosiderin yüklü makrofajların gösterilmesi tanı koydurucudur. Yüksek doz KS’lerle birlikte verilen siklofosamid,

prognozu büyük ölçüde iyileştirir (98). Semptomatik pulmoner hipertansiyon (PH) SLE'nin nadir bir komplikasyonu olarak kabul edilir. Antifosfolipid IgG ve IgM antikorlarının varlığı tromboembolik (TE) olay riskini artırır. Bu olaylar pulmoner tromboemboli (PTE) gibi klinik sonuçlara yol açabilmektedir. Ayrıca SLE tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar da akciğer toksisitesi yaratmaktadır. Bunların en başında MTX gelmektedir. Akut, subakut ve kronik pnömoni bu ilaca bağlı görülen yan etkilerin başında gelmektedir. İlaça bağlı oluşan lupus ise en çok plevral efüzyonlar ile sonuçlanmaktadır (99).

2.1.10.7. Nöropsikiyatrik Tutulum

Lupusun nörolojik belirtileri hastaların %25 ila 75'inde rapor edilir ve sinir sisteminin tüm bölümlerini içerebilir. Bir çalışma, nörolojik semptomları olan hastalarda yüksek APL antikorları insidansının, nörolojik semptomları olmayanlara göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (100). Ayrıca APL antikorları hastaların %81'inde nörolojik semptomlardan önce tespit edilmektedir. SLE jeneralize veya parsiyel olabilir ve status epileptikus hızlandırabilir. Aseptik menenjit, miyelopati, optik nöropati veya diğer demiyelinizan bozukluklar da acil değerlendirme gerektirebilir. Spastik paraparezi ile seyreden transvers miyelit, SLE'nin nadir fakat ciddi bir komplikasyonudur. SLE'nin nörolojik belirtileri, merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi belirtilerinden (PSS) oluşur. MSS belirtileri aseptik menenjit, serebrovasküler hastalıklar (inme), demiyelinizan bozukluklar, baş ağrısı, kore gibi istemsiz hareketler, miyelopati, akut konfüzyonel durumlar, bilişsel işlev bozukluğu, duygudurum bozukluğu, nöbetler, psikoz ve kranial sinir felçleridir. PSS belirtileri Guillain Barre sendromu (GBS), otonomik bozukluk, mononöropati, polinöropati ve pleksopati olarak sayılabilir. SLE'deki nöropati klinik olarak mononöritis multipleks ve simetrik ve asimetric polinöropati olarak sınıflandırılabilir. SLE'de nöropatiler arasında en sık görülen klinik antite simetrik polinöropatidir. Nöropati, yavaş ilerleyen veya akut başlangıçlı olabilir. Nöropati elektrofizyolojik olarak aksonal nöropati, ince lif nöropatisi, miyelinsizleştirici nöropati, mikst aksonal-demiyelinizan sensorimotor polinöropati ve pleksopati olarak sınıflandırılır (101). SLE'li bazı hastalarda steroid tedavisi başladıktan sonra ilk kez nöropsikiyatrik semptomlar ortaya çıkmakta ve steroid psikozundan ayırımı güçleştirmektedir. SLE'li hastalarda yüksek doz steroid uygulamasının psikiyatrik semptomları tetiklediğine inanılmaktadır (102).

2.1.10.8. Hematolojik Tutulum

SLE’de hem tanı anında hem de hastalık seyri boyunca hematolojik anormallikler yaygındır. SLE'nin başlıca hematolojik belirtileri arasında anemi, lökopeni, trombositopeni, lenfadenopati ve splenomegali yer alır. Bu belirtiler SLE’nin primer oluşturduğu veya tedavinin ortaya çıkardığı sonuçlara bağlı olabilmektedir. Nötropeni, enfeksiyona karşı artan duyarlılık nedeniyle morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Şiddetli nötropeni, granülosit koloni uyarıcı faktör ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Hastalık aktivitesi ile ilişkili olmakla birlikte, lenfopeni için spesifik bir tedavi yoktur. Şiddetli lenfopeni, belirli fırsatçı enfeksiyonları önlemek için profilaktik tedavinin kullanılmasını gerektirebilir. İzole idiyopatik trombositopenik purpura belki de aylar hatta yıllar sonra SLE'nin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir (103). SLE hastalarında hemostazdaki değişiklikler de gözlenmiştir ve bunlar muhtemelen otoantikörlerle ilişkilidir. Otoantikörler protrombotik olabilir (örn. antifosfolipid antikörler [aPL]) veya tersine pıhtılaşma faktörlerinin işlevini inhibe edebilir ve ciddi kanama riskini artırabilir. SLE'de başka bir otoantikör bulgusu, sifiliz için yanlış bir pozitif teste neden olabilen anti-kardiyolipin antikörüdür (104). Rituximab, refrakter ve yanıt vermeyen otoimmün hemolitik anemide (OIHA) umut vericidir.

2.1.10.9. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal (GI) semptomlar, SLE’de yaygındır, ancak genellikle ilaç yan etkileri, enfeksiyonlar veya diğer altta yatan durumlara bağlanabilmektedir. SLE’de en sık görülen gastrointestinal tutulum hastalarının %50'sinde görülen oral ülserasyondur. Genellikle ilaçların yan etkilerine atfedilen hazımsızlık, karın ağrısı ve ishal gibi oral ülserler ve diğer gastrointestinal şikâyetler, lupuslu hastalarda en sık görülen semptomlar arasındadır. Karaciğer fonksiyonundaki anormallikler, SLE'nin tanı kriterlerine dâhil edilmez ve karaciğer genellikle SLE'li hastalarda hasar için ana hedef organ olarak kabul edilmez. Lupustan hepatit (lupus hepatiti), yaygın olmamakla birlikte, genellikle aktif lupus ortamında karaciğer enzimlerinde (aspartat transaminaz [AST], alanin transaminaz [ALT], laktat dehidrojenaz [LDH], alkalın fosfataz) hafif bir yükselmeye kendini gösterir. Lupus enteriti, SLE'nin nadir bir bulgusudur. Lupus enteritinin 3 ana varyantı, lupus mezenterik vaskülit, bağırsak psödo-obstrüksiyonu ve protein kaybettiren enteropatidir (105). Lupus enteriti aktif SLE'nin tek semptomu olarak ortaya çıkabilmektedir. Bağırsak nekrozu, perforasyon ve hatta ölüm gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilecek tanı ve tedavi gecikmeleri oluşabilmektedir (106).

2.1.11. Tanı

SLE'nin ortaya çıkışı çoklu otoantikorların eşlik ettiği İK oluşumu, birikimi ve diğer immün süreçlerin oluşturduğu yolaklar ile olmaktadır. Bu karmaşık klinik sunum ve patogenez nedeniyle SLE tanımlanması zor bir hastalıktır (107).

2.1.10.1. SLE Sınıflandırma Kriterleri

SLE için sınıflandırma kriterleri klinik çalışmalar için oluşturulmuş ve yıllar boyunca birçok çalışma ile doğrulanmıştır. SLE için yaygın olarak kabul edilen ve uygulanan kriterlerden ACR-1997 kriterleri, 1982'de ACR tarafından versiyonun güncellemelerine (ACR-1982 sınıflandırma kriterleri) dayalı olarak geliştirilmiştir. 2012'de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), 1997 American College of Rheumatology (ACR) sınıflandırma kriterlerini iyileştirmek amacıyla revize edilmiş sınıflandırma kriterlerini önermiştir (108). SLE sınıflandırması için SLICC kriterleri şunları gerektirir:

- 1) En az bir klinik kriter ve bir immünolojik kriter ile en az dört kriterin karşılanması veya
- 2) ANA veya anti-dsDNA antikorlarının varlığında tek klinik kriter olarak lupus nefriti.

Klinik Kriterler:

1. Akut kutanöz lupus
2. Kronik kutanöz lupus
3. Oral ülserler: damak
4. İz bırakmayan alopesi (yaygın incelme veya görünür kırık kıllarla birlikte saç kırılabilirliği)
5. İki veya daha fazla eklemi tutan sinovit, şişme veya efüzyon veya iki veya daha fazla eklemden hassasiyet ve otuz dakika veya daha fazla sabah sertliği ile karakterizedir.
6. Serozit
7. Böbrek tutulumu
8. Nörolojik tutulum
9. Hemolitik anemi
10. Lökopeni (en az bir kez $< 4000/mm^3$)
11. En az bir kez trombositopeni ($< 100.000/mm^3$)

İmmünolojik Kriterler:

1. ANA laboratuvar referans aralığının üzerinde

2.ELISA hariç laboratuvar referans aralığının üzerinde anti-dsDNA: laboratuvarın <iki katı

3.Anti Sm

4.Antifosfolipid antikor: aşağıdakilerden herhangi biri

5.Düşük tamamlayıcı

6.Hemolitik anemi yokluğunda Direkt Coombs testi

Son olarak 2019'da EULAR ve ACR, yeni SLE sınıflandırma kriterlerini formüle etmek için işbirliği yapmıştır (107). 2019 EULAR/ACR kriterlerinin sağlanması için öncelikle ANA titrelerinin >1:80 olarak gösterilmesi gereklidir, aksi takdirde skorlama yapılmaz. Eğer SLE'den daha uygun bir tanı sözkonusu ise kriterasyona geçilmemelidir. Bir kriterin en az bir kez ortaya çıkması yeterlidir. SLE olarak sınıflayabilmek için en az 1 klinik kriter ve ≥ 10 puan şartı sağlanmalıdır. Kriterlerin eşzamanlı ortaya çıkmaları gerekli değildir. Aynı başlık altındaki kriterlerden sadece en yüksek puanlısı skorlamaya dâhil edilmelidir.

Tablo 2: 2019 EULAR/ACR sınıflandırma kriterleri (109)

KLİNİK ALAN VE KRİTERLER	Değeri	İMMÜNOLojİ ALANI VE KRİTERLER	Değeri
Konstitüsyonel Ateş	2	Antifosfolipid antikorları Anti-kardiolipin antikorları veya Anti-beta-2 gliloprotein 1 Ab veya Lupus antikoagülanı	2
Hematolojik Lökopeni	3	Kompleman proteinleri Düşük C3 veya düşük C4 düzeyi	3
Trombositopeni	4	Düşük C3 ve düşük C4 düzeyi	4
Otoimmün hemoliz	4		
Nöropsikiyatrik Deliryum	2	SLE spesifik antikorlar Anti-dsDNA Ab veya	6
Psikoz	3	Anti-Smith Ab	
Nöbet	5		
Mukokutanöz Skar brakmayan alopesi	2		
Oral ülserler	2		
Subakut kutanöz veya diskoid lupus	4		
Akut kutanöz lupus	6		
Serozal Plevral veya perikardiyal effüzyon	5		
Akut perikardit	6		
Kas-iskelet sistemi Eklem tutulumu	6		

Tablo 2 Devamı	
Renal	
Proteinüri >0,5 g/24 saat	4
Biyopside klas 2 veya 5 lupus nefriti	8
Biyopside klas 3 veya 4 lupus nefriti	10

2.1.10.2. Aktivasyon İndeksleri

SLE hastalarında ortaya çıkan semptomların veya laboratuvar bulgularının hastalık aktivitesi ile ilişkisini ortaya koymak amaçlı birçok aktivite indeksi geliştirilmiştir. ‘British Isles Lupus Assessment Group’ (BILAG) indeksi, ‘SLE Disease Activity Index’ (SLEDAI), ‘Systemic Lupus Activity Measure’ (SLAM), ‘European Consensus Lupus Activity Measurement’ (ECLAM) ve ‘Lupus Activity Index’ tir (LAI) bunlardan en sık kullanılanlarıdır (109).

Tablo 3: SLEDAI aktivite indeksi (110)

Puan	Özellik	Açıklama
8	Nöbet	Metabolik, enfeksiyöz ve ilaç kaynaklı sebepler dışlanmalı, yeni başlangıçlı
8	Psikoz	Halüsinasyonlar, tutarsızlık, azalmış düşünce içeriği, belirgin mantıksız düşünme, tuhaf, dağınık veya katatonik davranışları içerir. Üremi ve ilaç sebepleri dışlanmalı
8	Organik beyin sendromu	Bozulmuş oryantasyon ve hafıza ile beraber azalmış bilişsel fonksiyon. Bilinç bulanıklığı, odaklanamama, anlamsız konuşma, uykusuzluk veya gün içinde uyuklama, artmış ya da azalmış psikomotor aktivite. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı sebepler dışlanmalı
8	Görme bozuklukları	Retinal değişiklikler. Sitoid cisimcikler, retinal hemorajiler, koroidde hemorajiler veya ciddi eksüdasyon, optik nörit, sklerit, episklerit. Hipertansiyon, enfeksiyonlar ve ilaçlar dışlanmalı

Tablo 3 Devamı		
8	Kranial sinir tutulumu	Yeni başlayan duysal veya motor nöropati
8	Lupus baş ağrısı	Ciddi inatçı baş ağrısı, migrene benzeyebilir. Fakat narkotik analjeziklere yanıtız olmalı
8	Serebrovasküler olay	Yeni başlangıçlı serebrovasküler olay. Aterosklerotik veya hipertansif nedenler dışlanmalı
8	Vaskülit	Ülserasyon, gangren, hassas parmak nodülü, periungal infarkt, splinter hemoraji, biyopsi veya anjiogram ile kanıtlanmış vaskülit
4	Artrit	İnflamasyon belirtileri ve ağrının olduğu 2'den fazla eklem
4	Miyozit	Kreatin fosfokinaz/aldolaz yüksekliği ile ilişkili proksimal kas zayıflığı veya elektromiyogram veya biyopsi ile gösterilmiş miyozit
4	Üriner silendirler	Eritrosit silendiri
4	Hematüri	>5 eritrosit. Taş ve enfeksiyon dışlanmalı
4	Proteinüri	>0,5 g/gün. Yeni başlangıç veya proteinüride >0,5 g/gün artış
4	Piyüri	>5 lökosit. Enfeksiyon dışlanmalı
2	Raş	Yeni başlayan veya rekürren inflamatuvar lupus raşı
2	Alopesi	Yeni başlayan veya rekürren anormal, yamalı ya da diffüz saç kaybı
2	Mukozal ülser	Yeni başlayan veya rekürren oral veya nazal ülserler
2	Plörezi	Plöritik göğüs ağrısı, plevral frotman, plevral efüzyon veya yeni plevral kalınlaşma
2	Perikardit	Perikardiyal ağrı, frotman, efüzyon veya EKG ile doğrulanmış
2	Kompleman düşüklüğü	Düşük C3, C4, CH50
2	Anti-dsDNA pozitifliği	Farr yöntemi ile > % 25 bağlanma ya da laboratuvar üst sınırını geçen titreler
1	Ateş	>38°C. Enfeksiyon dışlanmalı
1	Trombositopeni	<100.000/mm ³
1	Lökopeni	<3.000/mm ³ . İlaç etkisi dışlanmalı

2.1.11. Laboratuvar

ANA testi ve anti-ekstrakte edilebilir nükleer antijen (anti-ENA) , SLE için serolojik testin temelini oluşturur. ANA negatifliği hastalığı ekarte ettirmede yardımcı olmakla birlikte kesin tanıyı dışlayamaz (111). ANA'ları tespit etmek için çeşitli teknikler kullanılır. En yaygın olarak kullanılan indirekt immünofloresandır (IF). Floresan paterni, insanların

serumunda bulunan antikor tipini gösterir. Doğrudan IF, insan derisindeki immünoglobulin (IG) ve tamamlayıcı protein birikintilerini tespit edebilir. Güneşe maruz kalmayan cilt test edildiğinde, pozitif doğrudan IF (lupus bant testi olarak da adlandırılır) SLE'nin kanıtıdır. ANA taraması, birçok bağ dokusu bozukluğunda ve diğer otoimmün hastalıklarda olumlu sonuçlar verir ve normal bireylerde ortaya çıkabilir. Antinükleer antikorların alt tipleri arasında, anti-Smith (Anti-sm ve anti-çift sarmallı DNA (Anti-dsDNA) antikorları (SLE'ye bağlı) ve anti-histon antikorları (ilaca bağlı lupusa bağlı) bulunur. Anti-dsDNA antikorları, SLE için oldukça spesifiktir. Vakaların %70'inde Anti-dsDNA mevcutken, SLE'si olmayan kişilerin sadece %0,5'inde görülürler. Laboratuvar testleri, yakından ilişkili bağ dokusu hastalıklarını ayırt etmeye de yardımcı olabilir. Entegre bir algoritma ile hücreye bağlı kompleman aktivasyon ürünlerinin (CB-CAP'ler) ölçümü ile kombinasyon halinde ANA, anti-dsDNA ve anti-Smith dâhil otoantikorlardan oluşan bir çoklu analit paneli (MAP), %80 tanısal sensitivite göstermiştir (112). Anti-dsDNA antikor titreleri de her durumda olmasa da hastalık aktivitesini yansıtmaya eğilimindedir. SLE'li kişilerde görülebilen diğer ANA'lar, anti-U1 RNP (sistemik skleroz ve karışık bağ dokusu hastalığında da görülür), SS-A (anti-Ro) ve SS-B'dir (anti-La) ; her ikisi de Sjögren sendromunda daha yaygındır (113). SS-A ve SS-B, neonatal lupusta kalp iletim bloğu için spesifik bir risk oluşturur. Şüpheli SLE'de rutin olarak yapılan diğer testler, kompleman sistem seviyeleri (düşük seviyeler bağışıklık sistemi tarafından tüketildiğini gösterir), elektrolitler ve böbrek fonksiyonu (böbrek tutulmuşsa bozulur), karaciğer enzimleri ve tam kan sayımıdır. Lupus eritematozus (LE) hücre testi tanı için artık kullanılmamaktadır. LE hücreleri vakaların yalnızca %50-75'inde bulunur ve ayrıca romatoid artrit, skleroderma, ilaç duyarlılıklarında da gözlenebilmektedir. Bu nedenle, LE hücre testi artık nadiren yapılmaktadır ve çoğunlukla tarihsel öneme sahiptir.

2.1.12.Tedavi

SLE'de tedavi, remisyon veya düşük hastalık aktivitesini ve alevlenmelerin önlenmesini amaçlar. Lupuslu tüm hastalarda 5 mg/kg gerçek vücut ağırlığını aşmayan bir dozda hidroklorokin önerilir. Kronik idame tedavisi sırasında, GK'ler günde 7.5 mg'ın (prednizon eşdeğeri) altına indirilmeli ve mümkünse kesilmelidir. İmmünomodülatör ajanların (MTX, azatioprin [AZA], mikofenolat mofetil [MMF]) uygun şekilde başlatılması, GK'lerin azaltılmasını/kesilmesini hızlandırabilir. İnatçı aktif veya alevlenen böbrek dışı hastalıkta, ilave belimumab düşünülmelidir; rituximab (RTX), organı tehdit eden, refrakter hastalıkta düşünülebilir (12).

2.1.12.1. Tedavi Protokolleri

SLE'de tedavi koruyucu önlemler, beslenme yaklaşımları ve farmakolojik tedaviden oluşmaktadır. Ultraviyole ışınlar, SLE'li hastalarda apoptotik hücrelerin oluşumunu tetiklediği ve klirensini bozduğundan otoantijenlerin oluşum sürecini hızlandırmaktadır. Bu yüzden hastalar en az 55 faktör içeren güneş kremleri kullanmalı, doğrudan güneş ışığına maruz kalmamalıdır. Güneş koruyucuların dolaylı etkisiyle SLE hastalarının birçoğunda D vitamini eksikliği gözlenebilmektedir. Hastalarda periyodik olarak D vitamini düzeyi ölçülmeli ve gereğinde replasmanı sağlanmalıdır. Tüm SLE hastalarına sigaranın bırakılması, dengeli beslenme ve düzenli egzersiz önerilmelidir. Farmakolojik tedavi içerisinde sık tercih edilen ajanlar non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar KS'ler, hidroklorokin (HQ), siklofosfamid, AZA, MTX, siklosporin, MMF, takrolimus, leflunomid, biyolojik ajanlar ve IVIG bulunmaktadır (114). Hafif vakalarda HQ yeterli olmakla birlikte çoğu kez daha güçlü immünespresan ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Düşük doz steroide ve antimalaryallere yanıt vermeyen vakalarda, eklem ve cilt tutulumu varlığında düşük doz haftalık MTX tedavisi etkili bulunmuştur. Hematolojik bulguların varlığında siklosporin tedaviye eklenebilir. LN'de MMF veya intravenöz (IV) / oral siklofosfamid ile kombinasyon halinde GK'lerden oluşan başlangıç tedavisi önerilmektedir. Alternatifler olarak bir kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus) ile kombinasyon halinde MMF veya belimumab veya belimumab ile kombinasyon halinde siklofosfamid yer alır. Başlangıç tedavisi olarak RTX önerilmemektedir (115). Siklofosfamid oral ya da intravenöz olarak verilebilir. İlk 3-6 ay yüksek yoğunluklu İS verildikten sonra ise inflamasyonun kontrolünün devamı için MMF ya da AZA kullanılabilir (116).

2.2. Sindekan Protein Ailesi

2.2.1. Sindekan Tanımı

Sindekanlar, özellikle G proteinine bağlı reseptörler için koreseptörler olarak hareket ettiği düşünülen tek transmembran alan proteinleridir. Hücre yüzey proteoglikanlarının, hücre davranışının birçok yönünün önemli düzenleyicileri olduğu bilinmektedir. Transmembran proteoglikanların ana ailesi, memelilerde dört tane bulunan sindekanlardır. Sindekan numaraları, her aile üyesi için tamamlayıcı DNA'ların (cDNA) klonlanma sırasını yansıtmaktadır. Bu çekirdek proteinler üç ila beş adet heparan sülfat ve kondroitin

sülfat zinciri taşır. Bunlar fibroblast büyüme faktörleri , vasküler endotelial büyüme faktörü , dönüştürücü büyüme faktörü -beta, fibronektin ve çok çeşitli ligandlarla etkileşime izin veren proteoglikanlardır (117).

2.2.2. Sindekan Ekspresyonu

Hücre yüzeyindeki heparan sülfatın, büyüme faktörlerinin, hücre dışı matrisin, proteazların ve proteaz inhibitörlerinin etkisi dâhil olmak üzere, hücrelerin mikro çevreleriyle çok çeşitli etkileşimleri için gerekli olduğunu açıkça ortaya koyulmuştur(118). Bu hücre yüzeyi heparan sülfatın ana kaynağı, doku organizasyonu ve morfolojisindeki değişikliklerle ilişkili olarak gelişimsel olarak eksprese edilen ve yara onarımı sırasında indüklenen sindekanlar olan çok genli bir proteoglikan ailesidir (119). Sindekanlar, hücre yüzeyinde hücreye özgü bir şekilde eksprese edilir. Örneğin sindekan-1, fare hücrelerinde ve dokularında, fibroblastik ve epitelyal hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir. Özellikle keratinositlerde yüksek, endotelial ve nöral hücrelerde düşüktür. Bu dokular deri, karaciğer, böbrek ve akciğerleri içerir. Sindekan-2, endotelial, nöral ve fibroblastik hücrelerde yüksek oranda eksprese edilirken epitelyal hücrelerde düşük ekspresyon seviyelerine sahiptir. Karaciğer, endotel ve fibroblastlar gibi dokulara özgüdür (120). Sindekan-3, nöral hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir, ancak epitel hücrelerinde düşük veya saptanamayan miktarda bulunur. Dokularda beyne özgüdür ve karaciğer, böbrek, akciğer ve ince bağırsakta düşük seviyelerde eksprese edilir (121). Sindekan 4, epitelyal ve fibroblastik hücreler tarafından yüksek oranda eksprese edilir, ancak nöral ve endotel hücrelerinde düşük ekspresyon seviyelerine sahiptir. Dokularda tercihen karaciğer ve akciğerlerde eksprese edilir (122).

2.2.3. Sindekan Fonksiyonları

Tüm sindekanlar bir N-terminal sinyal peptidine, bir ektodomain, tek bir hidrofobik transmembran domain ve kısa bir C-terminal sitoplazmik domaine sahiptir (117). Tüm sindekanlar, bir glikozil-fosfatidil-inositol bağlantısı kullanarak hücre zarına bağlanan başka bir hücre yüzeyi proteoglikan tipinin aksine, 24-25 amino asit uzunluğunda bir hidrofobik transmembran alanı yoluyla plazma zarına sabitlenir (123). Sindekanlar, çeşitli adheran ve adheran olmayan hücrelerin yüzeyinde bulunur. Sindekanlar, ekstrasellüler maktrikte çözünen ve çözünemeyen faktörler ile etkileşime girer.

2.2.4. Sindekan Protein Etki Alanları

Bozulmamış proteoglikan, hücre yapışması ve göçü için zorunludur, çünkü bu işlemler hem heparan sülfat-ligand bağlanmasını hem de çekirdek proteinin hücre iskeleti ve/veya sinyal molekülleri ile etkileşimlerini gerektirir. Sindekanın sitoplazmik alanı, bir dizi sinyal ve yapısal protein ile etkileşime girer ve hem hücre dışı hem de sitoplazmik alanlar, transmembran reseptörlerinin aktivasyonu için gereklidir (124). Sindekanlar ayrıca, önemli aktivitelerin bilinmeye başladığı yüksek oranda korunmuş transmembran alanları ve hücre dışı alanları da içerir. Bu protein alanları, sinyalleşmeyi ve hücre iskeleti organizasyonunu düzenlemek için diğer reseptörlerle etkileşime girdikleri gelişme ve tümör oluşumu sırasında hücre yüzey bölgelerine sindekanı yerleştirir (125).

2.2.5. Sindekanların Klinik Önemi

Sindekanların (SDC) değiştirilmiş bir ifadesi genellikle otoimmün bozukluklarda, kanserde, HIV enfeksiyonunda ve diğer birçok patolojik durumda gözlenir. SDC'ler, hücre dışı matris, glikoproteinler, integrinler, morfojenler ve çeşitli büyüme faktörleri ve kemokinler ile bunların reseptörleri ve kinazlar dâhil olmak üzere çeşitli ligandlar, reseptörler ve diğer proteinlerle etkileşime girerek hastalığın ilerlemesini modüle eder (126). SDC'lerin (SDC-1 gibi) dökülmesi, inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde ve tümör büyümesi ve yayılmasında merkezi olan moleküler ve hücrenel süreçleri modüle eder. Örneğin, transfeksiyon yoluyla SDC-1'in çözünür formlarını üreten genetik olarak tasarlanmış ARH-77 B lenfoid hücrelerinin, hücre yüzeyi SDC-1 ile etkileşime giren tümörlerden daha istilacı olduğu gösterilmiştir (127). Otoimmün hastalıkların başında gelen RA patogeneğinde de sindekanlar önemli rol oynamaktadır. RA'nın insan TNF transgenik fare modelinde, romatoid artrit sinovyal fibroblastların (RASf) kıkırdağa bağlanması için SDC-4 gerekmiştir. RPTPo'nun SDC-4'e bağlanması, RASf'lerin istilasını ve kemik ve kıkırdak yıkımını kolaylaştıran tirozin fosfatazı aktive eder (128).

2.2.6. Sindekan-4 Proteini

SDC4 geni tarafından kodlanan Sindekan-4 proteini, hücre içi sinyalleşmede bir reseptör olarak işlev gören bir transmembran (tip I) heparan sülfat proteoglikandır. Kodlanan protein bir homodimer olarak bulunur ve sindekan proteoglikan ailesinin bir üyesidir. SDC4 geni, kromozom 20'de bulunurken, kromozom 22'de bir psödogen bulunmuştur. Sindekan-4'ün sitoplazmik kuyruğu, fosfatidilinositol 4,5-bifosfatı (PIP2) bağlama ve protein kinaz C

(PKC) alfa'yı aktive etme kapasitesi bakımından diğer sindekanlardan farklıdır (129). Sindekan-4, plazma zarına lokalizedir ve ayrıca erken endozomlar ve multivesiküler cisimler gibi endositik bölmelerde lokalize olur, bu da kas hücresi farklılaşması sırasında endozomal/lizozomal bozunma yolu boyunca içselleştirme ve kaçakçılığı gösterir. Ayrıca, sindekan-4/sintenin kompleksi, eksozom biyosentezi ve eksozomlara yol açan multivesiküler cisimler için gereklidir (130). Bir transmembran heparan sülfat proteoglikan olan Sindekan-4, hücre yapışması, göçü ve çoğalmasının merkezi bir aracısıdır. Sindekan-4, hücre dışı alanındaki heparan sülfat zincirleri aracılığıyla çeşitli heparin bağlayıcı büyüme faktörlerine, kemokinlere ve morfojenlere bağlanabilir. Sindekan-4, FGF-2 sinyalinin güçlü bir düzenleyicisidir ve çoklu hücre tiplerinde büyüme faktörü yanıtlarını modüle edebilir. Ek olarak, sindekan-4, FGF reseptör etkileşimlerinden bağımsız olarak FGF'ye yanıt olarak sinyal verme yeteneğine sahiptir (124). Kalsifiye vasküler düz kas hücrelerinde FGF-2 ve sindekan-4 ekspresyonunun arttığı ayrıca protein kinaz C aktivasyonu ile FGF-2 ve TGF- β sinyalini düzenlediği bulunmuştur (131)

2.3. Subklinik Ateroskleroz

2.3.1. Subklinik Ateroskleroz Tanım

Ateroskleroz, uzun asemptomatik fazlı, kronik, ilerleyici, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın ilerlemesi, sonunda miyokard enfarktüsü, kararsız angina pectoris ve ani kardiyak ölüm gibi akut kardiyovasküler olayların ortaya çıkmasına neden olabilir. Hastalık henüz subklinik aşamadayken, koroner anjiyografi, intravasküler ultrasonografi, B-mod ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi çeşitli yöntemlerle ateroskleroz varlığı belirlenebilir (132). Subklinik ateroskleroz, aterosklerotik yükün erken bir göstergesidir ve zamanında tanınması kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesini yavaşlatabilir veya önleyebilir (133).

2.3.2. Aterojenezis

Aterojenez, koroner arter kalp hastalığına yol açan aterosklerotik plak oluşumu sürecidir. Bu süreç, başta T ve B hücreleri olmak üzere bağışıklık hücrelerini, monositleri ve makrofajları içerir. Aterojenez süreci, endotel hücrelerinin inflamatuvar hasarı ile indüklenir (134). Aterosklerotik plağın karakteristik yapı özellikleri, akut koroner sendromlar için hazırlayıcı bir faktördür. Aterosklerotik lezyon gelişimi arter duvarının intimal tabakasında

gerçekleşir. Erişkin intima, karmaşık mimariye ve heterojen hücrel bileşime sahip oldukça kalın bir oluşumdur. İntima damarın lümeninden tek tabakalı endotel hücreleri ile ayrılır. Endotel, hücrelerin ve kanın hücrel olmayan bileşenlerinin arter yatağından damar duvarına taşınmasında kilit bir rol oynar (135). Arter iç zarında inflamatuvar hücrelerin birikmesi, arterlerde aterosklerotik lezyonların gelişimini hızlandıran reaktif oksijen türlerinin, inflamatuvar sitokinlerin ve metalloproteinazların salgılanması nedeniyle lokal inflamatuvar süreci arttırır. Ateroskleroz olan endotel hücrelerinin kronik inflamasyonunda, intima düz kas hücrelerinin artan apoptozunun bir sonucu olarak elastin ve kollajen konsantrasyonunda bir azalma vardır. Bu, kan elementleriyle temastan kaynaklanan bir trombojenik plak tabakasını kaplayan fibröz kapağın bütünlüğünü ve gücünü azaltır. Kalıcı inflamasyon, ölü düz kas hücreleri, makrofajlar ve oksitlenmiş lipid moleküllerinin fagositozuyla oluşturulan köpük hücrelerinden oluşan nekrotik çekirdeğin oluşumunu destekler. İnce fibröz kapak ve büyük nekrotik çekirdek, koroner arter içinde plak yırtılmasının ve trombüs oluşumunun nedenidir. Ölü düz kas hücreleri, makrofajlar ve oksitlenmiş lipid moleküllerinin fagositozu ile oluşan köpük hücrelerinden oluşur. Köpük hücrelerinde biriken lipidlerin birincil kaynağı aterojenik modifiye düşük yoğunluklu lipoproteindir (LDL). LDL partikülleri kanda dolaşır ve glikokonjugat, lipid ve protein parçalarını etkileyen kimyasal modifikasyonlara uğrar (136). Ölü düz kas hücreleri, makrofajlar ve oksitlenmiş lipid moleküllerinin fagositozu ile oluşan köpük hücrelerinden oluşur. İnce fibröz kapak ile büyük nekrotik çekirdeğin olması, koroner arter içinde plak yırtılmasının ve trombüs oluşumunun nedenidir (137).

2.3.3. Ateromatozis plak yükü

Aterosklerotik plak, KAH dâhil olmak üzere aterosklerotik hastalıkların altında yatan antiteyi oluşturur. Ateromatöz plak (ateromlar), büyük ve orta kalibreli arterlerin intimasında gelişebilir. Plak, damarların iç duvarlarında oluşan kolesterol ve diğer lipid bileşimlerinin birikmesidir (138). Koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi yapılan 1005 yetişkin hastayı kapsayan bir kohort çalışmasında, yüksek aterosklerotik kardiyovasküler hastalık risk skoru olan hastalarda koroner aterosklerotik plak hacminin ilerlemesi ve olumsuz plak özelliklerinin gelişimi daha fazla saptanmıştır (139). Ortaya çıkan kanıtlar, koroner arter hastalığı olanlarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski artışının ana nedeninin stenozun değil, aterosklerotik plak yükünün olduğunu göstermektedir (140).

2.3.4. Subklinik ateroskleroz prevalansı

Karotis, femoral ve koroner bölgelerdeki subklinik ateroskleroz (SA), kardiyovasküler (CV) olayların güçlü bir tahminicisidir. Asemptomatik, bilinen KV hastalığı olmayan 212 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada subklinik ateroskleroz prevalansı %62 saptanmıştır (141). 4184 asemptomatik orta yaş grubundaki katılımcının dâhil edildiği PESA (Erken Subklinik Aterosklerozun İlerlemesi) çalışmasında, katılımcıların %63'ünde (erkeklerin %71'i, kadınların %48'i) subklinik ateroskleroz tespit edilmiştir (142).

2.3.5. Subklinik aterosklerozu ölçmek için teknikler

Karotis intima-medya kalınlığı (CIMT), USG veya MRG ile ölçülebilir. Çocuklukta normal yaygın CIMT yaklaşık 0,4 ila 0,5 mm'dir, yetişkinlikte ise 0,7 mm veya daha fazlasına ilerler. CIMT ölçümü, doğrulanmış görüntü analizi protokolleri kullanılarak deneyimli operatörler tarafından gerçekleştirildiğinde mükemmel gözlemciler arası ve gözlemciler arası değişkenliğe sahiptir (143).

2.3.5.1. Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi atreom plağını lokalize edip ve koroner lümen darlığının derecelerini ortaya çıkarmaktadır. Anjiyografi klasik invaziv tekniklerin haricinde non-invaziv koroner bilgisayarlı tomografi yöntemi ile de yapılabilmektedir. Orta yaşlı erkeklerden (40 ila 59 yaş arası) oluşan, kardiyovasküler risk ve subklinik aterosklerozu değerlendirmek için 1423 katılımcının dâhil edildiği bir kohort çalışmasında kontrastsız koroner bilgisayarlı tomografi, karotis ve femoral ultrasonografi eşliğinde yapılmıştır. Katılımcıların %72'sinde subklinik ateroskleroz saptanmış olup, plaklar en sık femoral arterlerde (%54) izlenmiştir (144).

2.3.5.2. İnvasküler ultrasonografi

İnvasküler ultrasonografi (IVUS), kateterin distal ucuna minyatürleştirilmiş bir US probu takılmış özel olarak tasarlanmış bir kateter kullanan tıbbi bir görüntüleme yöntemidir. Genellikle koroner arter incelemesinde kullanılan IVUS, aterosklerotik lezyonların in vivo gerilemesini veya ilerlemesini incelemek için benzersiz bir yöntemdir (145). Yapılan bir çalışmada karotis B mod ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı artışının, koroner intravasküler ultrasonografi ile körele olduğu saptanmıştır (146).

2.3.5.3. B mod ultrasonografi

CIMT, dünya çapında ateroskleroz için yaygın olarak kullanılan bir ön belirteçtir. CIMT, B-modu karotis ultrasonografi yoluyla basit, invaziv olmayan ve tekrarlanabilir bir şekilde ölçülebilir. CIMT ayrıca gelecekteki serebral ve kardiyovasküler olayların güçlü bir tahminicisidir. Ek olarak, lipid düşürücü ve antihipertansif ilaçlarla artan CIMT'in gerilediği bildirilmiştir (147). Artmış CIMT ve kardiyovasküler hastalık arasındaki güçlü ilişkiye rağmen, klinik uygulamada rutin CIMT ölçümünün subklinik aterosklerozun saptanması için yararlı olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (148). CIMT'yi ölçmek için iki ana yaklaşım kullanılır: 1) yakın ve uzak duvarlardaki çoklu ekstrakraniyal karotis bölgelerinde manuel ölçüm, 2) distal ortak karotid arterin uzak duvarı ile sınırlı otomatik bilgisayarlı ölçüm (149). Ateroskleroz progresyonu ile kardiyovasküler sonuçlarla ilgili klinik çalışmalarda inme ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyovasküler olaylar ile CIMT arasında bir korelasyonun gösterilmesi, FDA'nın ateroskleroz klinik çalışmalarında 2D ultrasonu geçerli bir teknik olarak kabul etmesine yol açmıştır. Yüksek çözünürlüklü Dupleks sonografi (B mod ultrasonografi), arter duvarındaki yapısal değişikliklerin tespiti, miktar tayini ve seri incelemeleri için umut verici görünmektedir. Yöntem, ekstrakraniyal karotid arterlerde erken preintrüzif aterosklerotik lezyonların ilerlemesi ve gerilemesi ile ilgili klinik çalışmalarda uygulanacak kadar hassastır (150).

2.3.5.4. Manyetik rezonans görüntüleme

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) nihai hedefi, koroner arter lümenini ve damar duvarını doğru ve hızlı bir şekilde görüntülemek ve böylece plak yükü ve kompozisyonu hakkında daha sağlam bilgi sağlarken, x-ışını veya BT anjiyografiye noninvaziv bir alternatif sunmaktır. MRG'nin aterosklerozdaki tanısal gücü en çok koroner arter aterosklerozunda çalışmıştır. Bununla birlikte, solunum ve kalp hareketi, küçük boyutu, derin seyri ve damar kıvrımlılığı nedeniyle koroner arterlerin görüntülenmesinin zor olduğu kanıtlanmıştır (151). Karotid arter, büyük boyutu, yüzeysel konumu ve minimal hareketi nedeniyle ateroskleroz MRG'si için mükemmel bir hedeftir. Ek olarak, karotis endarterektomi örneklerinden elde edilen mevcut doku patolojisi, bir doğrulama aracı sağlar. Yüksek rezolüsyonlu MRG'nin fibröz kapağın kalınlığını ve bütünlüğünü doğru bir şekilde değerlendirebileceğini histopatolojiye karşı doğrulamıştır. Yüksek çözünürlüklü MRG'nin şu anda bir araştırma aracı olduğunu ve klinik sonuçlarının hala bilinmediğini akılda tutmak gerekmektedir (152).

2.3.5.5. Elektron Işını Bilgisayarlı Tomografisi (EBCT)

Elektron ışını CT (EBCT), elektrokardiyogram ve intravenöz kontrast olmadan koroner kalsifikasyon miktarı ile senkronize olarak atan kalbin hızlı, çok sayıda ince kesitli tomografisini elde etmektedir (153). Her kalp atışında tam bir hareket döngüsü gerçekleştiren kalp yapılarını daha iyi görüntülemek için özel olarak geliştirilen bir yöntemdir. 2020'lerin başlarından itibaren EBCT görüntüleme tamamen geçersiz hale gelmiş ve yerini her yerde çok dedektörlü BT görüntülemeye bırakmıştır.

2.3.6. Subklinik aterosklerozun önlenmesi ve tedavisi

Subklinik ateroskleroz yaşamın erken döneminde başlayıp çoğu zaman klinik bulgu vermeyen bir tablodur. Aterosklerozun oluşmadan önlenmesi, koroner arter hastalığı oluşuktan sonra tedavisine kıyasla çok daha maliyet etkin ve başarılı bir yöntemdir. Aterosklerozun subklinik evrede tespit edilmesi ve risk yönetiminin yapılması; ileride oluşacak morbidite ile mortaliteleri azaltması bakımından önem taşımaktadır. Karotis arter duvarının intima-media kalınlığı subklinik aterosklerozun bir göstergesidir, yaşla ve uzun süre partiküler hava kirliliğine maruz kalmayla artmaktadır. Erkeklerde sistolik kan basıncı, kan şekeri ve sigara içimi bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (154). Yüksek etkili statin tedavisinin, erken yaşta ateroskleroz geliştirme riski yüksek bir popülasyon olan ailesel hiperkolesterolemili bireylerde CIMT'i azalttığı gösterilmiştir (155). Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasına katılan 65 yaş üstü 5000'den fazla yetişkinin değerlendirilmesinde, subklinik ateroskleroz prevalansı kadınlarda %36 ve erkeklerde %38,7 olarak tespit edilmiştir (154). Bu nedenle, bu patolojiyi çok erken bir aşamada teşhis etme ihtiyacı, şüphesiz hastalığın ilerlemesini geciktirebilecek veya durdurabilecek birincil koruma önlemlerinin uygulanması için gereklidir.

2.3.7. SLE'nin erken subklinik aterosklerozis ile ilişkisi

SLE'li hastalarda aterosklerozun gelişmesinde inflamasyonun da rolü olduğu düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalığı (KVH) olmayan 214 kadın SLE hastasının alındığı bir kesitsel çalışmada yüksek CRP seviyelerinin CIMT ile ilişkili olduğu bulunmuştur (156). SLE'deki ölüm oranı iki modlu bir model izler. Hastalıklarının seyri sırasında erken ölen hastalar, aktif lupus ile ölümler, yüksek dozlarda steroid alırlar ve kayda değer bir enfeksiyon insidansı vardır. Hastalığın seyrinde geç ölenlerde ölüm, inaktif lupus, uzun süreli steroid tedavisi ve aterosklerotik kalp hastalığına bağlı çarpıcı bir miyokard

enfarktüsü insidansı ile ilişkilidir (157). SLE hastalarında erken ateroskleroz ilk olarak 1975 yılında Bulkley ve Roberts tarafından bildirilen otopsi çalışmalarında dikkate alınmıştır (158). SLE hastalarında genel sağ kalım arttıkça inme, periferik vasküler hastalık ve koroner arter hastalığına bağlı morbidite ve mortalite artmaya başlamıştır. SLE hastalarının geriye dönük tarandığı bir çalışmada %15 oranında inme rapor edilmiştir (159). 35-44 yaş arası SLE'li kadınlarda miyokard infarktüsü (MI) riskinde 50 kat artış olduğunu gösterilmiştir (160). SLE hastalarında hem klinik KVH insidansı ve hem de subklinik ateroskleroz insidansı artmış olarak bulunmuştur. Bu risk artışı sigara içme, hipertansiyon ve yüksek kolesterol gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile tam olarak açıklanamamaktadır. Özellikle son araştırmalar, hem serum lipit profilindeki hem de otoantikordaki ve lipitlere T lenfosit tepkisindeki anormalliklerin ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceğini göstermiştir (161).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Etik Kurul İzni ve Çalışma Desteği

Çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.12.2020 tarihli 2020/2928 karar numarası ile onay alınmıştır. Hastalar ve kontrol grubundan aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Çalışmanın gerçekleştirilmesi için Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) koordinatörlüğüne 27.01.2021 tarihinde başvurulmuş, 211518009 no'lu projemize finansal destek verilmesi karara bağlanmıştır. Projemiz 14.03.2021 tarihinde başlamış olup tüm araştırma çalışma safhaları belirlenen sürede tamamlanmıştır.

3.2. Araştırma Şekli

Kesitsel olarak tasarladığımız tek merkezli çalışmamız için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğine başvuran 18 yaş üstü, bilinen başka sistemik hastalığı olmayan 70 SLE hastası çalışmaya dâhil edildi. Kontrol grubuna ise atipik şikayetler ile hastanemize başvuran kardiyak hastalık öyküsü ve herhangi bir sistemik hastalığı tespit edilmeyen 68 kişi dâhil edildi. Daha sonra çalışma kriterlerini karşılamayan hasta grubundan 6, kontrol grubundan 4 kişi çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılacak kişilerin herbirinden bilgilendirilme yapıldıktan sonra gönüllü onam formu alındı. Çalışmaya katılan tüm olgulardan antekubital brakial venden 10 ml periferik kan örneği alındı. 5000 devirde 15 dakika kadar soğuk santrifüj edilerek elde edilen plazmalar -86° C'de saklandı. Tüm hastaların kan alım gününde karotis US'leri yapıldı. Hastaların ve kontrol grubunu işlem gününde tek bir radyoloji hekimi tarafından B (parlaklık)-mod gri renkli tekniği ile CIMT kalınlıkları milimetre cinsinden karotis arterleri incelendi.

3.3. Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri

1. Hastaların 2019 EULAR/ACR sınıflandırma kriterlerine uyacak şekilde en az 2 aylık süreçte SLE tanısı almaları
2. 18-65 yaş aralığında olmaları
3. Kontrol grubunun 18-65 yaş grubu arasında sağlıklı erişkinlerden oluşması

3.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

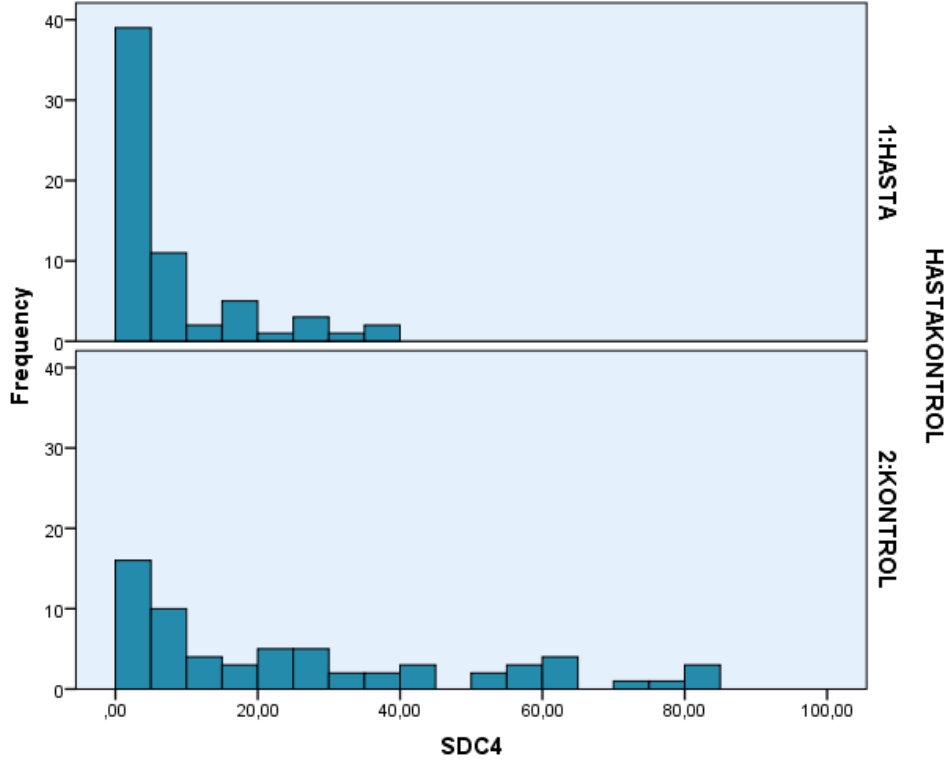
1. Bilinen bir koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve esansiyel hipertansiyon gibi ateroskleroz yükünü artırıcı kronik bir hastalığa sahip olmaları
2. Kontrol grubunda subklinik ateroskleroz oluşumunu artıracak morbid obezite (Beden kitle indeksi 35 altında olması), koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve esansiyel hipertansiyona sahip olması
3. Hasta ve kontrol grubunun çalışmaya dâhil edildikten sonra 6 ay içerisinde akut koroner sendrom, inme ile hastane başvurusunun olması

3.5. İstatistik

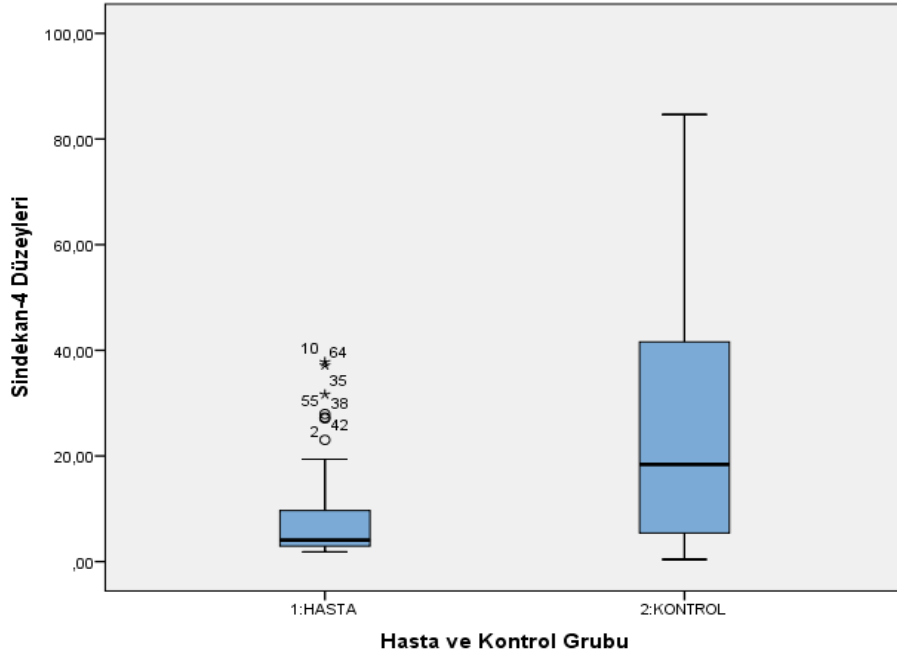
Elde edilen verilerin analizi SPSS sürüm 21,0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız gruplarda t testi ve analiz edilecek değişkenler normal dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi kullanıldı. Vaka grubunda sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile incelendi. Bağımlı, bağımsız değişkenlerin tek değişkenli analizinde ki-kare testi kullanıldı. Bağımlı değişken ile bir dizi bağımsız değişken arasındaki ilişkinin doğrusal olmayan bir modelini ifade etmek için non linear regresyon yöntemi kullanılarak model özeti ve parametre tahminleri oluşturuldu. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya SLE tanısı ile Meram Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğinde ayaktan takip edilen 64 hasta ve 64 adet herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllü alınmıştır. SLE tanılı hastalar EULAR/ACR 2019 kriterlerini karşılayan hastalardan seçilmiştir. Hasta grubunun 57'si kadın (%89) 7'si erkek (%10,9), kontrol grubunun 56'sı kadın (%87) ve 8'i erkek (%12,5) cinsiyetten oluşmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması $36,36 \pm 13,42$ olup kontrol grubunun yaş ortalaması $34,78 \pm 11,798$ ' idi. Hasta grubunun beden kitle indeksi ortalaması $26,114 \pm 4,279$ (25.39-19,33) olup, kontrol grubunun beden kitle indeksi ortalaması $25,003 \pm 3,712$ (24,01-17,41)' idi. Hasta grubunun sindekan-4 düzeyinin ortalaması $8,211 \pm 9,069$ (4,085-35,95) olup, kontrol grubunun sindekan-4 düzeyi ortalaması $26,221 \pm 24,653$ (18,405-84,24) olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu kıyaslandığında, hasta grubu ile kontrol grubunun SDC4 değeri [(8,211±9,069)'e karşın (26,221±24,653)] istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,000). Hasta grubunun lenfosit değeri ($1,720 \pm 1$) ile kontrol grubunun lenfosit değeri ($0,5 \pm 0,53$) (p=0,000), hasta grubunun HGB değeri ($12,48 \pm 1,985$) ile kontrol grubunun HGB değeri ($13,4277 \pm 1,198$) (p=0,003), hasta grubunun PLT değeri ($246,297 \pm 103,373$) ile kontrol grubunun PLT değeri ($264,875 \pm 54,923$) (p=0,043), hasta grubunun RDW değeri ($15,467 \pm 3,156$) ile kontrol grubunun RDW değeri ($13,775 \pm 1,642$) (p=0,000), hasta grubunun glukoz değeri (101.905 ± 29.559) ile kontrol grubunun glikoz değeri ($87,934 \pm 15,773$) (p=0,004), hasta grubunun sedim değeri ($19,266 \pm 17,085$) ile kontrol grubunun sedim değeri ($9,984 \pm 5,692$) (p=0,004), hasta grubunun CRP değeri ($8,068 \pm 11,042$) ile kontrol grubunun CRP değeri ($1,707 \pm 1,902$) (p=0,000), hasta grubunun TG değeri ($147,458 \pm 84,545$) ile kontrol grubunun TG değeri ($88,667 \pm 45,96$) (p=0,000), hasta grubunun HDL değeri ($47,609 \pm 14,614$) ile kontrol grubunun HDL değeri ($57,48 \pm 12,304$) (p=0,000), hasta grubunun VLDL değeri ($27,374 \pm 14,338$) ile kontrol grubunun VLDL değeri ($18,104 \pm 9,619$) (p=0.000), hasta grubunun TSH değeri ($2,617 \pm 1,282$) ile kontrol grubunun TSH değeri ($1,931 \pm 1,139$) (p=0,001), hasta grubunun CIMT değeri ($0,558 \pm 0,116$) ile kontrol grubunun CIMT değeri ($0,49 \pm 0,117$) (p=0,001), arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Kontrol grubunun sindekan-4 verileri ve CIMT değerleri normal dağılıma uymadığından dolayı spearman rho analizi ile korelasyon testi gerçekleştirildi. Kontrol grubunda CIMT ile sindekan-4 düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (p= -0,327).



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunda sindekan-4 düzeylerinin dağılım histogramı



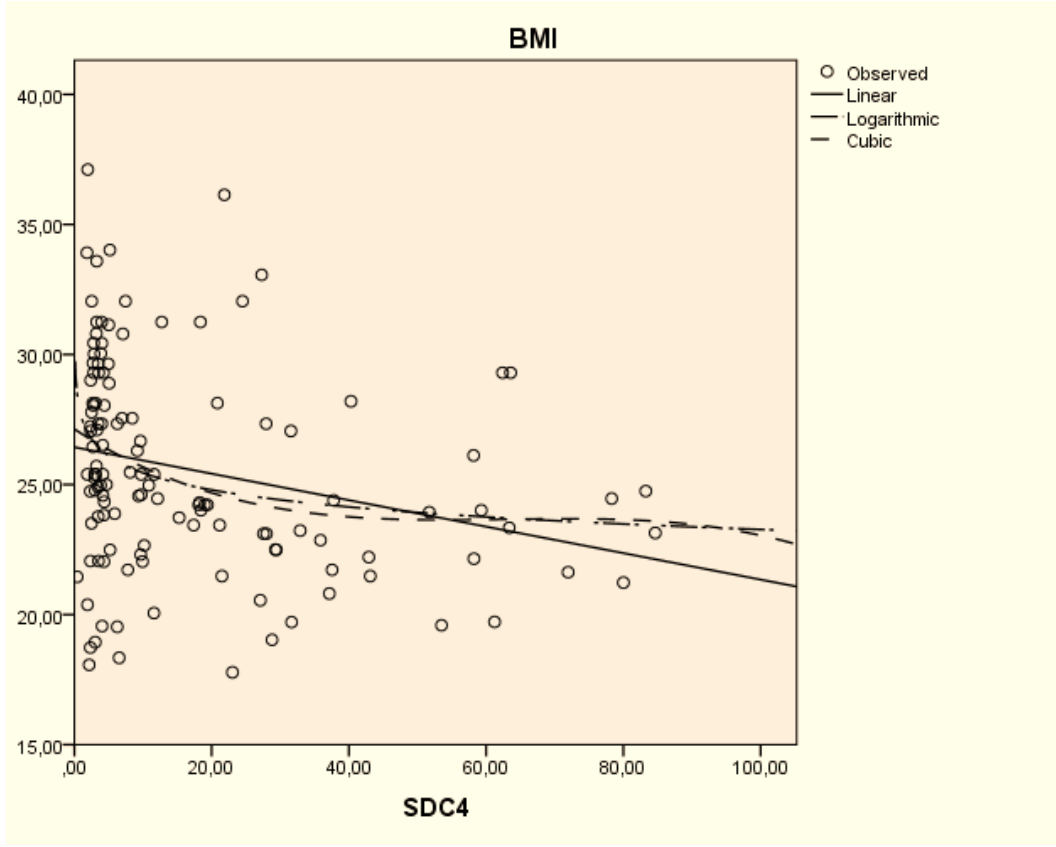
Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda sindekan-4 düzeyleri dağılımının kutu grafiği

		Hasta Grubu (%)	Kontrol Grubu (%)	χ^2	P
Cinsiyet	Kadın	57 (50,4%)	56 (49.6%)	0.076	0.783
	Erkek	7 (10.9%)	8 (12.5%)		
Rituksimab	Evet	2 (3.1%)	0 (0%)		
	Hayır	62 (60.9%)	64 (100%)		
Siklofosfamid	Evet	1 (1.6%)	0 (0%)		
	Hayır	63 (98.4%)	64 (100%)		
Mikofenolat mofetil	Evet	11 (17.2%)	0 (0%)		
	Hayır	53 (56.8%)	64 (100%)		
Azatiopurin	Evet	25 (39.1%)	0 (0%)	-	-
	Hayır	39 (60.9%)	64 (100%)		
Steroid	Evet	45 (70.3%)	0 (0%)		
	Hayır	19 (29.7%)	64 (100%)		
Hidroksiklorokin	Evet	45 (70.3%)	0 (0%)	-	-
	Hayır	19 (29.7%)	64 (100%)		
C3-C4	0 Normal	48 (75%)	0 (0%)		
	1 Düşük	14 (21.9%)	0 (0%)	128	0.00
	2 C3-Düşük	2 (3.1%)	0 (0%)		
Anti ds-DNA	0	22(34.4%)	0 (0%)	128	0.00
	1	42(65.6%)	0 (0%)		

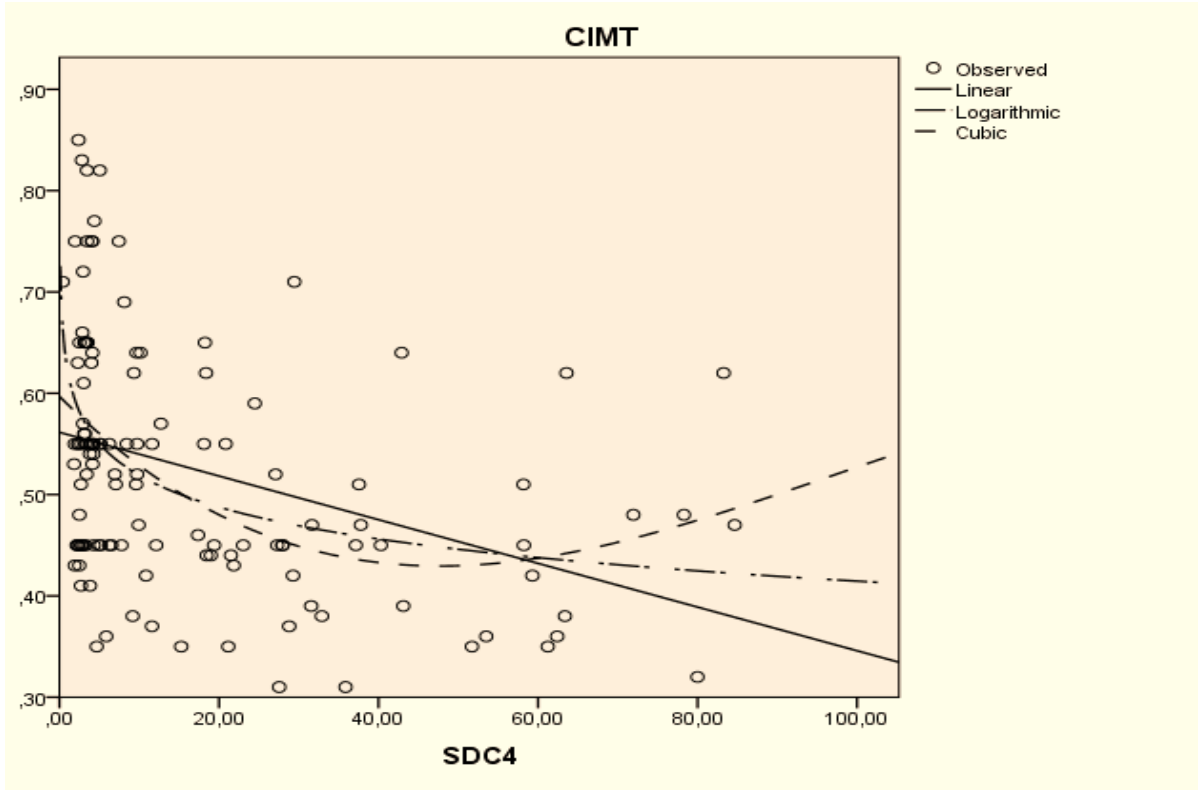
Tablo 4: Hasta ve kontrol gurubundaki cinsiyet ve ilaç kullanım durumu

Değişken	Denklem	Model Özeti					Parametre Tahminleri			
		R2	F	df1	df2	sig	Sabit	b1	b2	b3
SDC4 ve BMI	Linear	,068	9,149	1	126	,003	26,435	-,051		
	Log	,074	10,093	1	126	,002	27,625	-,945		
	Cubic	,085	3,826	3	124	,012	27,132	-,172	,003	-1,479
SDC4 ve CIMT	Linear	,135	19,596	1	126	,000	,561	-,002		
	Log	,189	29,447	1	126	,000	,623	-,045		
	Cubic	,199	10,251	3	124	,000	,597	-,008	,000	-3,806
SDC4 ve SLEDAI	Linear	,015	,954	1	62	,333	4,379	-,048		
	Log	,008	,523	1	62	,472	4,624	-,380		
	Cubic	,034	,703	3	60	,554	4,093	-,015	,005	,000
CIMT VE SLEDAI	Linear	,002	,106	1	62	,746	4,685	- 1,254		
	Log	,000	,027	1	62	,871	3,764	-,366		
	Cubic	,034	1,078	2	61	,347	-,430	,000	40,544	- 44,345

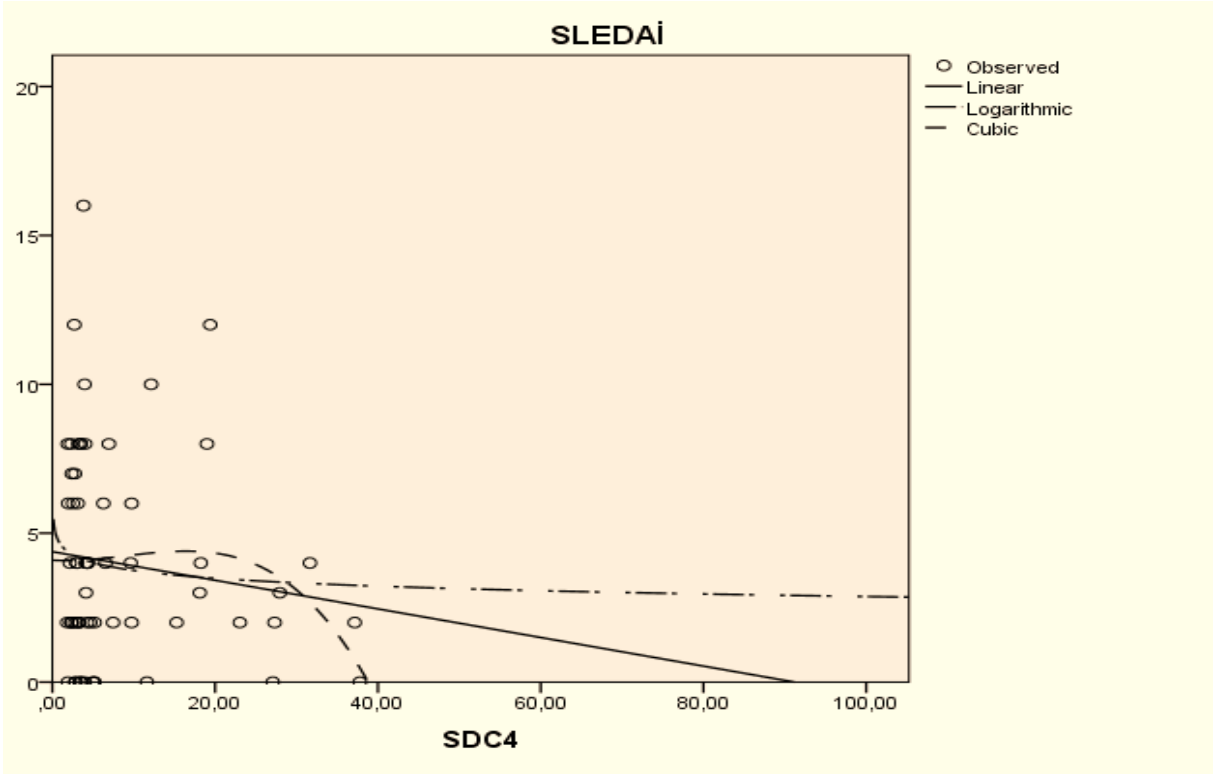
Tablo 3: SDC4, BMI, CIMT ve SLEDAI ifade seviyeleri için Model Özeti ve Parametre Tahminleri



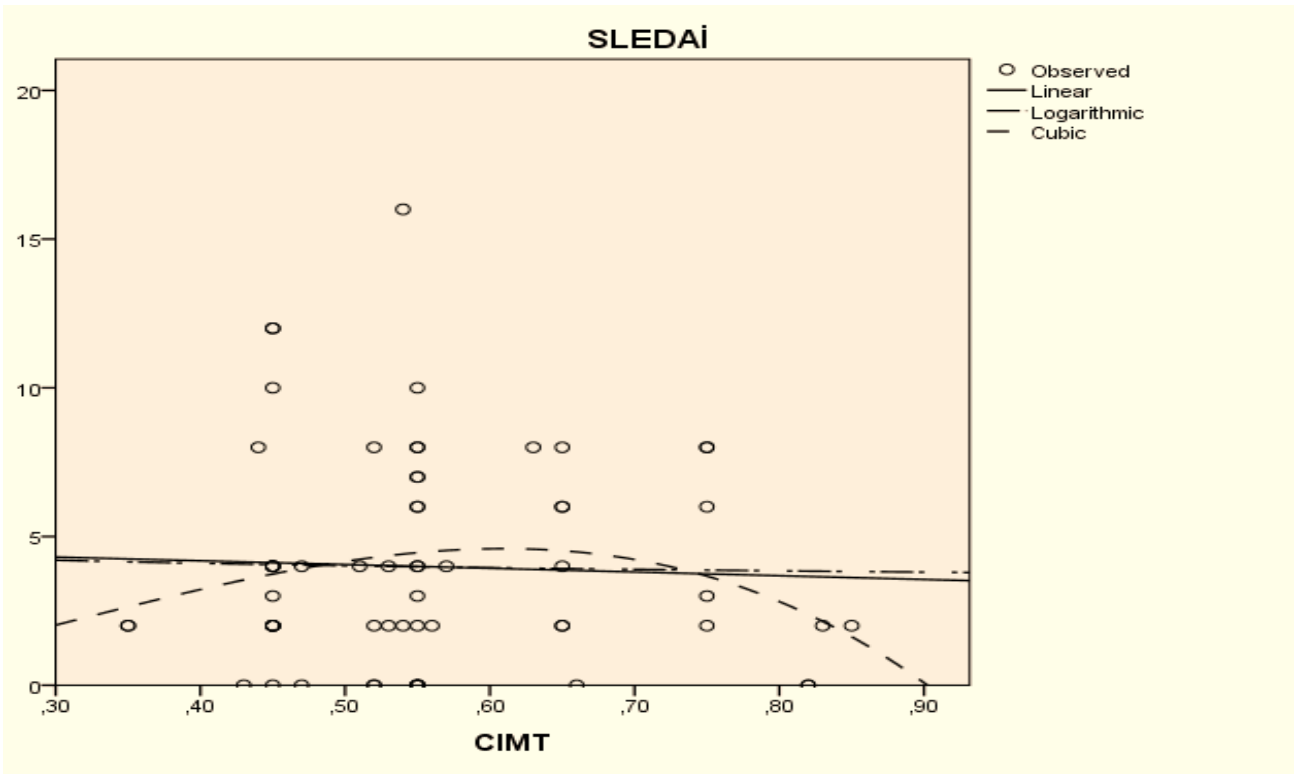
Şekil 3: SDC4 ve BMI arasında anlamlı bir korelasyon vardı ($p < 0,05$)



Şekil 4: SDC4 ve CIMT arasında anlamlı bir korelasyon vardı ($p < 0,05$)



Şekil 5: SDC4 ve SLEDAİ arasında anlamlı bir korelasyon vardı ($p < 0,05$)



Şekil 6: CIMT ve SLEDAİ arasında anlamlı bir korelasyon vardı ($p < 0,05$)



Şekil 7: Sağlıklı gönüllülerde Sindekan-4 düzeyleri ile CIMT değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p= -0,327$).

5. TARTIŞMA

SLE uzun dönemde kardiyovasküler hastalık riskini artıran kronik bir hastalıktır. SLE'li genç hastaların otopsi çalışmalarında, yarısında önemli derecede ateroskleroz tespit edilmiştir (162). SLE hastalarında, olumsuz KVH'lara yol açan artmış ateroskleroz yükü vardır. Endotel fonksiyonundaki değişiklikler, düzensiz bağışıklık sistemi ile artan oksidatif stres, subklinik ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde rol oynar (163). SLE'li hastalarda subklinik aterosklerozun erken saptanması, henüz klinik bulgu vermeyen kardiyovasküler olayların önlenmesinde hayati role sahiptir. SLE'nin yarattığı kardiyovasküler komplikasyonlar bu hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir. Subklinik aterosklerozun erken saptanmasını sağlayan CIMT ölçümü, hızlı ulaşılabilir, ucuz, non-invaziv ve iyonize radyasyon içermeyen ultrasonografi ile yapılmaktadır. SDC mRNA yanıtlarının izlendiği in vitro bir çalışmada kültürlenmiş sıçan aortik düz kas hücrelerine balon kateteri ile mekanik yaralanma oluşturulmuştur. Sindekan-4 (SDC4) mRNA serum düzeylerinin, vasküler düz kas hücrelerinde temel fibroblast büyüme faktörü ve arteriyel yaralanma sonrası arttığı gösterilmiştir (164). Sindekan-4'ün kardiyomiyosite özgü aşırı ekspresyonu farelerde kalsinörin-NFAT sinyalinin aktivasyonuna ve şiddetlenen kardiyak hipertrofiye neden olmuştur (165). Sindekan-4 proteinin kardiyak yaralanma ve yeniden yapılanma sürecinde önemli rollerinin olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (10). SDC4 genetik ifadesi silinmiş fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşmasının bozulduğu gösterilmiştir (166). Fakat literatür genel olarak gözden geçirildiğinde SDC4 proteinin in-vivo fonksiyonlarının ateroskleroz ile ilişkisi sınırlı sayıda çalışmalarda gösterilmiştir. SDC4 protein sentezi genetik olarak baskılanan farelerin doğurgan olduğu, morfolojik olarak bir kusur göstermediği tespit edilmiştir. Bu farelerin granülasyon dokusunun oluşmasında gecikme ve anjiogenez hızlarının normal farelere göre düşük olduğu gözlenmiştir. Bu durum SDC4 proteinin yaşamın devamı için kritik olup olmadığı sorusunu da beraberinde getirmiştir (167). Baeyens ve ark. yaptığı çalışmada SDC4'ün ateroskleroz ve damar içi kan akışındaki hücresel hizalanma üzerine etkileri incelenmiştir. Hiperkolesterolemik farelerde, sindekan 4'ün (S4(-/-)) viral vektör aracılığıyla replikasyon aşamasının durdurulmasının, aterosklerotik plak yükünü, normalde dirençli yerlerde plak görünümü ile büyük ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir (9). Zayıf endotel hizalanması ayrıca in vivo olarak ateroskleroza duyarlılığın bir göstergesidir (168). SDC4'ün fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) sinyalini oluşumunu desteklediği ve ardından transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) sinyalini aşağı doğru düzenleyerek vasküler düz kas hücrelerinde (VSMC) mineralizasyonunu

baskıladığı gösterilmiştir (131). SDC4 gen ifadesinin silindiği fareler üzerinde yapılan güncel bir çalışmada aterosklerozun hızlandığı gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmada ApoE -/- fareler (n = 10) ve erkek SDC4 -/- ApoE -/- fareler (n = 10), 12 hafta boyunca yüksek kolesterol diyetiyle beslenmiştir. SDC4 -/- ApoE -/- farelerinin daha fazla lipid içeriğine ve daha ciddi bir plak yüküne sahip olduğunu gösterilmiştir. Çalışmanın en önemli sonucu SDC4'ün aşağı regülasyonunun sadece aterojenezin bir sonucu değil, aynı zamanda aterojenezin bir destekleyicisi olduğunu göstermek olmuştur (169). ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı A1 ve G1 (ABCA1, ABCG1), hücre içi lipidlerin hücre dışı bölmeye akışını ve hücre içi lipidlerin HDL'ye ters taşınmasını teşvik eden ve böylece köpük hücre oluşumunu engelleyen ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı ailesinin üyeleridir (170). SDC4 ifadesinin silinmesi, farelerin makrofajlarında proinflamatuvar kapasiteyi bu yolak üzerinden artırmıştır. Bu çalışmalar SDC4'ü oldukça güçlü bir aterosklerozu engelleyici bir protein olarak tanımlamaktadır. SDC4 kaybına uğramış farelerde artmış aterosklerotik plak yükü bunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da SLE hasta grubunda SDC4 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkması SLE grubunda artmış ateroskleroz yükünü desteklemektedir. Hasta grubumuzda CIMT düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0.001). Hemodiyaliz hastalarında artmış serum SDC4 düzeyleri, kardiyovasküler riskin artışı ile ilişkili olarak bulunmuştur (171). Kronik böbrek yetmezliğinde ateroskleroz gelişiminin hızlandığı bilinmektedir. Bu çalışmanın kısıtlılığı ise hemodiyaliz ile SDC4 eliminasyon sürecinin bilinmemesinden kaynaklanmaktadır. Serum SDC4 düzeyleri, sağlıklı yaşlı kadınlarda kan basıncı ve kardiyovasküler parametrelerle ilişkili bulunmuş olmasına rağmen proinflamatuvar sitokinler veya arteriyel esneklik ile ilişkili bulunmamıştır. SDC4 ile MMP-9, kalp hızı, sol ventrikül ejeksiyon süresi, sistemik vasküler direnç ve kan basıncı arasında anlamlı korelasyonlar tespit edilmiştir. Fakat proinflamatuvar belirteçler olan serum TNF- α ve interlökin-6 düzeyleri ile anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre sistemik inflamasyonun sağlıklı yaşlanmada SDC4'ün ekstrasvasküler alana dağılmasına neden olmayabileceği gösterilmiştir (172). İn-vitro olarak insan endotel hücrelerinde yapılan bir çalışmada, hücrelerin inflamatuvar sitokinlere (lipopolisakarit ve interlökin 1 β) maruz kalmasının SDC4 ekspresyonunda hızlı bir artış olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada sindekan 3 düzeyi etkilenmez iken sindekan-1 ve sindekan-2 ekspresyonlarında azalma tespit edilmiştir (173). SLE hastalarında oksidatif stresin değerlendirilmesi için serum osteoprotegerin (OPG) düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada SDC4 aracılığı incelenmiştir. SLE'li hastalarında periferik kanından kültürlenmiş endotel progenitör hücrelere in vitro

osteprotegerin uygulanması bu hücrelerin apoptozunu önemli ölçüde indüklemiştir. Osteoprotegerin uygulanan hücre kültürlerinde artmış SDC4 mRNA düzeylerinin olduğu tespit edilmiştir. Sindekan 4'ün oksidatif stres arttığına eksprese olarak SLE hastalarında prematüre ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür (11). Heparan-sülfat proteoglikan ailesinin bir üyesi olan CD138 (Sindekan-1), kemokinler, sitokinler, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri ile etkileşime girerek çeşitli biyolojik tepkileri düzenler. SLE hastalığını taklit eden hem sağlıklı hem de hasta farelerin T hücrelerinde CD138 ekspresyonu tespit edilmiştir (174). Aktif SLE hastalarında yapılan bir çalışmada çözünür Sindekan-1 (sCD138) düzeylerinin hastalık aktivite indeksi (SLEDAI) ile korelasyon olduğunu göstermiştir (175). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar tespit edilmiştir. Bir diğer heparan sülfat proteoglikanı olan sindekan-1 (SDC1), bütünleşmiş bir zar proteini olarak işlev görmektedir. Diğer sindekanlar gibi hücre bağlanmasına, hücre sinyalleşmesine ve hücre iskeleti organizasyonuna aracılık etmektedirler. SDC1 eksikliği olan farelerde yapılan bir çalışmada, hücreler arası bağlanma molekülü 1 (ICAM-1) artışıyla birlikte nötrofil ve dendritik hücrelerin inflamasyon bölgelerine göçünü tetiklediği gösterilmiştir (176). Sindekan 1 ifadesinin sınırlandırıldığı transgemik fareler ile yapılan bir çalışmada, sindekan 1 kaybının miyokard enfarktüsü sonrası abartılı inflamasyon, kollajen düzensizliği ve artmış kardiyak düzensizlik ile ilişkili bulunduğu ortaya konmuştur (177). Subklinik aterosklerozun sindekan-1 düzeyleri ile ilişkisinin değerlendirildiği ülkemizden yayınlanan bir çalışmada otoimmün bir hastalık olan AS'li 58 hasta kapsamına alınmıştır. Bu hastalarında CIMT ölçülmüştür. Çalışmanın sonuçlarında bizim sonuçlarımıza benzer olarak CIMT ile SDC1 düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Bu durumun ise ankilozan spondilit hastalarında, proinflamatuvar sitokinlerin ve inflamasyonun ters etkilerini baskılamak için sindekan-1 düzeylerinin yükselmesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Hastalık aktivitesinden bağımsız olarak AS'li hastalarda yüksek sindekan 1 düzeylerinin aterosklerozdan koruyucu etkiye bağlı olduğu düşünülmüştür (178). SDC4'ün kardiyak yeniden şekillenme için önemli olduğu gösterilmiştir, oysa yakın akrabası olan sindekan-2'nin (SDC2) kalpteki rolü büyük ölçüde bilinmemektedir (179). Son çalışmalar, SDC2'nin, muhtemelen vasküler endotel büyüme faktörü için bir ko-reseptör olarak hizmet ederek ve sol-sağ asimetri gelişimi sırasında hücreden hücreye sinyal göndererek anjiyogenez için gerekli olduğunu göstermiştir (180). Özellikle kolorektal kanserler ve Alzheimer hastalığında çalışılan SDC2'nin halen ateroskleroz üzerindeki rolü olup olmadığı bilinmemektedir. Çözünür Sindekan-3 (SDC3) sinovyal endotel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilmektedir. Romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada çözünür SDC3'ün

kemokin bağlayıcısı olduğu ve anti-inflamatuvar yanıtı desteklediği gösterilmiştir (181). Her ne kadar farklı otoimmün hastalık grupları ve farklı sindekan ailesi olsa da, bizim çalışmamızda da SDC4 düzeylerinin hasta grubunda azalmış saptanması bu çalışma ile paralellik taşımaktadır. SLE hastalarında subklinik aterosklerozun değerlendirildiği toplam 80 çalışmayı (6085 SLE hastası ve 4794 kontrol) içeren bir meta-analizde kontrollerle karşılaştırıldığında, SLE hastalarında daha yüksek bir CIMT (WMD: 0.07 mm; %95CI: 0.06, 0.09; P<0.001) ve artmış karotis plak prevalansı (OR: 2.45; %95CI: 2.02, 2.97; P<0.001) saptanmıştır. Ayrıca bu meta-analizde geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin (SLE hastalarının yaşı, HDL'si ve trigliseriti) steroidlerin ve trigliseridin ve lupusla ilişkili risk faktörlerinin (süre, ESR, SLEDAI ve steroidlerle ifade edilen) CIMT ve karotis plak yaygınlığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (4). Bizim çalışmamızda da CIMT ve SLEDAI arasında anlamlı bir korelasyon saptadık (p<0.05). SLE'li hastaların beden kitle indekslerinin subklinik ateroskleroz ile ilişkisinin değerlendirildiği 4 yıllık prospektif bir takip çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada 61 tane Kore'li kadın SLE hastasında karotis intima media kalınlıkları, kümülatif steroid dozları ve beden kitle indeksleri takip edilmiştir. Hastaların ortalama CIMT değeri $0,39 \pm 0,09$ mm (bizim çalışmamızda CIMT değeri 0.558 ± 0.116) olarak saptanmıştır. Artmış CIMT'si olan hastalar, CIMT'si artmayan hastalara göre daha düşük bir BMI'ye sahip bulunmuştur. Ayrıca bu hastalar daha az non-steroidal anti inflamatuvar ilaç ve daha yüksek 4 yıllık kümülatif glukokortikoid dozu almışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre düşük beden kitle indeksi ve 4 yıllık kümülatif glukokortikoid dozunun subklinik aterosklerozun ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (182). Bizim çalışmamızda hastaların kümülatif steroid dozu hesaplanmamış olmasına rağmen, beden kitle indeksleri CIMT ile korele olarak saptanmıştır. SLE hastalarında yapılan subklinik ateroskleroz çalışmalarını tarayan 80 çalışmayı içeren bir meta-analiz çalışmasında geleneksel KV faktörlerinin (SLE hastalarının yaşı, HDL'si ve trigliseriti [TG]) ve lupusla ilişkili risk faktörlerinin (süre, ESR, SLEDAI ve steroid dozu) CIMT üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu, steroidlerin ve TG'nin karotis plaklarının yaygınlığı üzerine önemli etkisi olduğunu göstermiştir (4). Bizim çalışmamızda da bu meta-analizin sonuçları ile uyumlu olarak CIMT ve SLEDAI arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (p<0.05).

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak immunsupresan ilaç kullanımının plak ilerlemesinde etkili olduğu boylamsal bir araştırmada gösterilmiştir (183). SLE'de uygulanan medikal tedavi yöntemlerinin subklinik aterosklerozun önlenmesi

üzerinde birçok yönden etkileri bulunmaktadır. Kortikosteroidler teorik olarak ateroskleroz riskini düşürmesi gereken antiinflamatuvar özelliklere sahiptir fakat HT, hiperglisemi, dislipidemi ve obezite gibi yan etkilerinden dolayı bu ilaçların aterosklerozu hızlandırıcı paradoksik bir durum oluşturmaları mümkündür. Hidroksiklorokin esasen anti-malaryal bir ilaç olup SLE tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Anti-trombosit etkileri trombovasküler olayları azaltabilirken, hipokolesterolemik etkileri ise lipit profilini iyileştirebilir (184). Bir immünoşüpresif olan mikofenolat mofetil (MMF), kardiyoprotektif özelliğiyle de dikkat çekmektedir. Yüksek bir PREDICTS skoru, SLE'de gelecekteki ateroskleroz olasılığını 28 kat artırmaktadır. AZA, HQ ve MMF tedavisinin randomize edildiği bir 12 haftalık çalışmada MMF ile tedavi edilen grupta kardiyovasküler olayların öngörücüsü olan PREDICTS ateroskleroz risk skoru mikofenolat mofetil ile tedavi edilen grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (185).

B hücreleri, lupus patogeneğinde önemli bir rol oynar ve anti-BAFF tedavisinin SLE'de kullanımı onaylanmıştır. SLE hastalarında kan BAFF seviyeleri, subklinik ateroskleroz ile ilişkili olup Anti-BAFF mAb (Belimumab) tedavisinin, vücut kitle indeksine bağlı olarak SLE hastalarında intima-media kalınlık ilerlemesi üzerinde değişken etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (186). Lupus tedavisinde elde edilen genel ilerlemeye rağmen, özellikle lupus popülasyonunda aterosklerozun ilerlemesini hedefleyen yenilikçi terapötik ilaçlar halen gelişme aşamasındadır. SLE hastalarında subklinik aterosklerozun yavaşlatılmasında geleneksel risk faktörlerinin önlenmesi dışında ilaç tedavilerinin etkinliği henüz net değildir (187). SLE tedavisinde kullanılan terapötik ilaçlar aterosklerozun gelişimini hem olumlu hem de olumsuz yönde etkileyebilmektedir (188). Bizim çalışmamızda yer hastaların önemli bir kısmı (n=45 (%70,3)) HQ ve/veya KS tedavisi almaktaydı. Ateroskleroz riskini belirgin olarak azalttığı gösterilen MMF alan hastalar ise azınlıktaydı (n=11 (17,2%)). Çalışmamızda hasta grubunda SDC4 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük saptanmasının hastaların aldığı immünoşüpresan tedavi nedeniyle olduğunu düşünüyoruz. Çalışma grubunda yer alan hastalarımız genel itibarıyla takip ve tedavilerini aksatmayan bir hasta popülasyonundan oluşmaktaydı. Kontrol grubumuz ise rastgele seçilmiş sağlıklı gönüllülerden oluşmaktaydı. Kontrol grubumuza dâhil etme kriterlerine ve dışlama kriterlerine harfiyen uyulmasına rağmen asemptomatik subklinik aterosklerozu olan vakalar tespit ettik. Çalışmamızın dışında olmasına rağmen sindekan-4 düzeyinin yüksek olduğu kontrol grubu deneklerinde CIMT yüksek olduğunu gözlemledik. Ayrıca kontrol grubunda baktığımız sindekan-4 düzeyleri ile CIMT arasındaki korelasyonda anlamlı bir istatistiksel

ilişki tespit etmedik. Subklinik aterosklerozu göstermede SDC4 düzeylerinin güvenilir olmayabileceği kanaatine vardık. Bu durum sindekan-4 ile subklinik aterosklerozun ilişkisini göstermesi gereken daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunduğu anlamına gelmektedir. Özellikle çalışmanın yapıldığı İç Anadolu coğrafyasında artmış koroner arter hastalığı ve obezite insidansı bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda kontrol grubunun beden kitle indeksi ortalaması 25.003 ± 3.712 (24.01-17.41). Dünya Sağlık Örgütüne göre yetişkin bireylerde sağlıklı BMI aralığı 18,5–25 kg/ m² olarak belirlenmiştir. Ülkemizde yetişkin bireylerde beden kitle indeksini araştıran 10 çalışmayı içeren bir meta-analizin sonuçlarına göre kadınlarda 28,2 kg/m² ve erkeklerde 26,5 kg/m² ortalama beden kitle indeksi tespit edilmiştir (189). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunun beden kitle indeksi genel ülke ortalamasının altındaydı. Sağlıklı Türk erişkinlerinde yapılan bir çalışmada CIMT erkeklerde 0.458 ± 0.116 mm ve kadınlarda 0.47 ± 0.104 mm olarak tespit edilmiştir (190). Bizim çalışmamızda kontrol grubunun CIMT değeri 0.49 ± 0.117 mm olarak tespit edilmiş olup toplum ortalaması ile benzerlik göstermekteydi. Hasta grubunda ise CIMT ise toplum ortalamasından daha yüksek (0.558 ± 0.116 mm) tespit edilmiştir. Yurtdışında yapılan SLE hastalarında aterosklerozu göstermek için CIMT ölçerek yapılan bir çalışmada hasta grubunun ortalama CIMT'si 0,91 mm saptanmıştır. Bu çalışmada lupus nefritli hastalarda en yüksek CIMT değerleri ($1,02 \pm 0,27$ mm) gösterilmiştir. Bu bizim çalışmamızda hasta grubunda elde ettiğimiz CIMT ortalamasına ($0,558 \pm 0,116$ mm) göre oldukça yüksek bir değerdir.

Sindekan-4 glikokaliksin bir bileşenidir ve serumda artan düzeyleri glikokaliks hasarını yansıtmaktadır. Koroner arter hastalığında sindekan 4 düzeyleriyle ilgili yapılan çalışmalar iskemik inmede de sindekan 4 düzeylerinin araştırılmasına ön ayak olmuştur. Kriptojenik inme tanısı konmuş 65 hasta ve 36 adet sağlıklı gönüllünün serum SDC4 düzeyleri incelenmiştir. Hasta grubunda sindekan 4 düzeyleri 0,81 (0,78 – 0,87) (ng/ml) ve kontrol grubunda SDC4 düzeyleri 0,79 (0,78-0,88) (ng/ml) olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun SDC4 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır ($p=0.68$). Ayrıca hasta ve kontrol grubunun karotis intima media kalınlıkları bu çalışmada benzer olarak tespit edilmiştir 0,8 (0.7–1.15)'e karşı 0.8 (0.7–0.9) ($p=0.42$). Bu çalışmada yazarlar küçük bir hasta popülasyonunda yapılan bu çalışmanın kısıtlılığına değinmişlerdir (191). Bizim çalışmamızda da bu çalışma ile benzer olarak SDC4 serum düzeyleri endotel disfonksiyonunu göstermede in vivo olarak anlamsız bir sonuç doğurduğu düşünülmüştür. Bu konuda yapılması gereken geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. SDC4

düzeylerinin miyokard enfaktüsü geçirmiş hastalarda incelendiği bir vaka-kontrol çalışmasında cinsiyet farklılıkları değerlendirilmiştir. Miyokard enfarktüsü geçiren kadın hastalarda SDC4 düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (192). Genetik olarak SDC4 geni silinmiş farelerin diyetle bağlı obezite ilişkisi değerlendirilmiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen SDC4 negatif dişi farelerde kontrollere göre daha yüksek bir vücut yağ kütlesi yüzdesi, plazma toplam kolesterol, TG ve glukoz seviyelerinde artış, ek olarak visseral yağ dokusunda artmış bir adiposit boyutu ve makrofaj infiltrasyonu ve karaciğerde daha yüksek TG ve yağ asidi sentaz seviyeleri tespit edilmiştir. Erkek farelerde ise belirgin bir farklılık saptanmamıştır (193).

SLE'li hastalarda otoimmün hemolitik anemi, demir eksikliği anemisi, KBY ve ilaçların yapmış olduğu miyelotoksisiteye bağlı gelişen anemiler de görülebilmektedir. Aneminin diğer nedenleri saf eritroid aplazisi, pernisiyöz anemi, miyelofibrozis, sideroblastik anemi, hemofagositik sendrom, aplastik anemi, trombotik mikroanjiyopatik anemidir (194). Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda hemoglobin değerleri anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır (12.48 ± 1.985 'e karşın $13,4277 \pm 1.198$ $p=0.003$).

SLE hastalarında KV mortalitenin değerlendirildiği prospektif bir kohort çalışmasında KV mortalite ile en ilişkili serum parametresi yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hsCRP) olarak saptanmıştır (195). Bizim çalışmamızda hsCRP çalışılmamıştır. Fakat hasta grubumuzun CRP düzeyleri (8.068 ± 11.042) kontrol grubuna göre (1.707 ± 1.902) anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır ($p=0.000$). Endokan endotel hücrelerinde ifade edilen bir protein olup SLE hastalarında subklinik ateroskleroz ile ilişkili olarak bulunmuştur (196). Bu çalışmada CIMT, SLE'li hastalarda 0,70 (aralık: 0,45-1,20) mm ve kontrollerde 0,40 (0,25-0,60) mm olarak saptanmıştır. Sonuçlar bizim ortalamalarımıza benzer olarak saptanmıştır.

Ateroskleroz, damar duvarının kronik enflamatuar-fibroproliferatif bir hastalığı olarak karakterize edilir. Monositlerin ve T-lenfositlerin yaralı endotele bağlanması ve ardından intimaya göçü, lezyon gelişimindeki ilk ve en önemli adımlardan biridir. Lezyonda CD4+ T hücrelerinin ve makrofajların birlikte lokalizasyonu, HLA Sınıf II moleküllerinin ve yardımcı uyarıcı molekül CD40 ve ligandının (CD40L) aşırı ifade edilmesi hücre aracılı bağışıklığın aterogeneze katkısını göstermektedir (197). Aterosklerotik lezyonların gelişim sürecinde arter duvarının lökositler, özellikle monositler ve T-lenfositler tarafından invazyonu görülmektedir. Bu durum otoimmün hastalıkta lenfositlerin subklinik ateroskleroz ile ilişkisini göstermede önemli olabilir. Bizim çalışmamızda hasta grubunun

lenfosit sayısı 1.720 ± 1 kontrol grubuna kıyasla 0.5 ± 0.53 anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır ($p=0.000$).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Tek merkezli yapılan çalışmamızda vaka ve kontrol sayımızın yeterli olmasına rağmen sosyo-demografik özelliklere randomizasyonda kısıtlılık yaşadık. Hasta grubu ağırlıklı olarak kadın popülasyondan oluşmaktaydı. Hasta grubu genel olarak kontrollerini aksatmayan, tedavisini düzenli olarak alan yaş ortalaması oldukça genç popülasyondan oluşmaktaydı. Bizim hipotezimizin aksine genç grupta subklinik ateroskleroz sürecinin beklenildiği gibi hızlı ilerlemediği gözlemlendi. Bunun altında yatan en önemli sebep olarak hastaların etkin tedaviye erişim kolaylığının olması olduğunu düşünmekteyiz. Hastalarımız düzenli tedaviye erişim imkanına sahipti. Hasta popülasyonumuz genel olarak takiplerini aksatmayan, poliklinik kontrollerine düzenli olarak gelen bir gruptan oluşmaktaydı. Kontrol grubumuzda ise dışlama kriterlerine uyulmasına rağmen subklinik ateroskleroz riski yüksek olan hastalar tespit edildi. Bunun çalışmanın gerçekleştirildiği bölgede karbonhidrat ağırlıklı diyet ile ilgisinin olduğunu düşünmekteyiz. SDC4 düzeylerinin SLE hastalarında subklinik aterosklerozu göstermede yapılması gereken geniş popülasyonlu ve çok merkezli araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızın bu konuda bir ışık olacağına inanmaktayız.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda Sistemik Lupus Eritematozus tanısı ile izlenen 64 hasta ve kontrol grubu olarak 64 sağlıklı birey alındı. Çalışmada hastaların genel özellikleri, karotis intima-media kalınlığı ve serum sindekan 4 düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamızın sonuçları:

1. Sindekan-4 düzeyinin Sistemik Lupus Eritematozuslu hastalarda subklinik ateroskleroza gösterme konusunda güvenilir bir biyobelirteç olmadığını düşünmekteyiz.
2. Sindekan-4 düzeyinin SLE hastalarından SLEDAI hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini ve bu konuda daha ileri yapılacak araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.
3. Kontrol grubunda Sindekan-4 düzeyleri ile subklinik ateroskleroza yansıttığı bilinen CIMT arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık.
4. Sindekan-4 düzeyinin SLE hastalarında CIMT düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmemize rağmen, kontrol grubu ile anlamlı farklılık tespit edilememiştir.
5. SLEDAI hastalık aktivite indeksinin karotis intima media kalınlığı ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık. Bu durumun SLE'nin ateroskleroz süreçlerini hızlandırmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018;8(3).
2. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006;86(2):515-81.
3. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515-32.
4. Wu GC, Liu HR, Leng RX, Li XP, Li XM, Pan HF, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):22-37.
5. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399-406.
6. Kojima T, Inazawa J, Takamatsu J, Rosenberg RD, Saito H. Human ryudocan core protein: molecular cloning and characterization of the cDNA, and chromosomal localization of the gene. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;190(3):814-22.
7. Woods A, Couchman JR. Syndecans: synergistic activators of cell adhesion. *Trends Cell Biol*. 1998;8(5):189-92.
8. Chua CC, Rahimi N, Forsten-Williams K, Nugent MA. Heparan sulfate proteoglycans function as receptors for fibroblast growth factor-2 activation of extracellular signal-regulated kinases 1 and 2. *Circ Res*. 2004;94(3):316-23.
9. Baeyens N, Mulligan-Kehoe MJ, Corti F, Simon DD, Ross TD, Rhodes JM, et al. Syndecan 4 is required for endothelial alignment in flow and atheroprotective signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(48):17308-13.
10. Shaik F, Balderstone MJM, Arokiasamy S, Whiteford JR. Roles of Syndecan-4 in cardiac injury and repair. *Int J Biochem Cell Biol*. 2022;146(106196):22.
11. Kim JY, Park YJ, Kim KJ, Choi JJ, Kim WU, Cho CS. Osteoprotegerin causes apoptosis of endothelial progenitor cells by induction of oxidative stress. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):2172-82.
12. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45.
13. Ugarte-Gil MF, González LA, Alarcón GS. Lupus: the new epidemic. *Lupus*. 2019;28(9):1031-50.
14. Rekvig OP. Systemic Lupus Erythematosus: Definitions, Contexts, Conflicts, Enigmas. *Front Immunol*. 2018;9(387).
15. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus*. 2022;14(10).
16. Musa R, Brent LH, Qurie A. Lupus Nephritis.
17. Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988;14(1):1-14.
18. Felten R, Lipsker D, Sibilja J, Chasset F, Arnaud L. The history of lupus throughout the ages. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(6):1361-9.
19. Osler W. On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *The American Journal of the Medical Sciences (1827-1924)*. 1895;110(6):629.
20. Jadassohn J. Lupus erythematosus. *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen und der Tiere*. 1896;1:401.
21. Libman E, Sacks B. A hitherto undescribed form of valvular and mural endocarditis. *Archives of Internal Medicine*. 1924;33(6):701-37.
22. Baehr G, Klemperer P, Schiffrin A. A diffuse disease of the peripheral circulation (usually associated with lupus erythematosus and endocarditis). *Am J Med*. 1952;13(5):591-6.

23. Klemperer P, Pollack AD, Baehr G. Landmark article May 23, 1942: Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. By Paul Klemperer, Abou D. Pollack and George Baehr. *Jama*. 1984;251(12):1593-4.
24. Hargraves MM. Discovery of the LE cell and its morphology. *Mayo Clin Proc*. 1969;44(9):579-99.
25. Perry D, Sang A, Yin Y, Zheng Y-Y, Morel L. Murine Models of Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011;2011:271694.
26. Marlow AA, Peabody HD, Jr., Nickel WR. Familial occurrence of systemic lupus erythematosus. *Jama*. 1960;173:1641-3.
27. Arnett FC, Shulman LE. Studies in familial systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 1976;55(4):313-22.
28. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). *Arthritis Care Res*. 2011;11(0 11):20572.
29. Ghazali WSW, Daud SMM, Mohammad N, Wong KK. Slicc damage index score in systemic lupus erythematosus patients and its associated factors. *Medicine*. 2018;97(42):0000000000012787.
30. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis*. 1949;8(2):97-104.
31. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Ruiz-Arzuza I, Khamashta M. Seventy years after Hench's Nobel prize: revisiting the use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(10):1155-67.
32. Aptekar RG, Decker JL, Steinberg AD. Exacerbation of SLE nephritis after cyclophosphamide withdrawal. *N Engl J Med*. 1972;286(21):1159-60.
33. Pan L, Lu MP, Wang JH, Xu M, Yang SR. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr*. 2020;16(1):19-30.
34. Liu JL, Woo JMP, Parks CG, Costenbader KH, Jacobsen S, Bernatsky S. Systemic Lupus Erythematosus Risk: The Role of Environmental Factors. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022;48(4):827-43.
35. Singh JA, Shah NP, Mudano AS. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2).
36. Merola JF, Bermas B, Lu B, Karlson EW, Massarotti E, Schur PH, et al. Clinical manifestations and survival among adults with (SLE) according to age at diagnosis. *Lupus*. 2014;23(8):778-84.
37. Izmirly PM, Wan I, Sahl S, Buyon JP, Belmont HM, Salmon JE, et al. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in New York County (Manhattan), New York: The Manhattan Lupus Surveillance Program. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):2006-17.
38. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):1043-53.
39. Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo M, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*. 2017;26(7):698-706.
40. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology*. 2017;56(11):1945-61.
41. Ulf-Møller CJ, Simonsen J, Kyvik KO, Jacobsen S, Frisch M. Family history of systemic lupus erythematosus and risk of autoimmune disease: Nationwide Cohort Study in Denmark 1977-2013. *Rheumatology*. 2017;56(6):957-64.

42. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016;25(7):727-34.
43. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhैया M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):306-20.
44. Weckerle CE, Niewold TB. The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(1):42-9.
45. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992;35(3):311-8.
46. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1138-47.
47. Deng Y, Tsao BP. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(12):683-92. Epub 2010/11/09.
48. Sharma M, Vignesh P, Tiewsoh K, Rawat A. Revisiting the complement system in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(4):397-408.
49. Lahita RG. The immunoendocrinology of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2016;172:98-100.
50. Rawlings DJ, Metzler G, Wray-Dutra M, Jackson SW. Altered B cell signalling in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(7):421-36.
51. Drehmer MN, Suterio DG, Muniz YC, de Souza IR, Löfgren SE. BAFF Expression is Modulated by Female Hormones in Human Immune Cells. *Biochem Genet*. 2016;54(5):722-30.
52. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1251-62.
53. Legorreta-Haquet MV, Santana-Sánchez P, Chávez-Sánchez L, Chávez-Rueda AK. The effect of prolactin on immune cell subsets involved in SLE pathogenesis. *Front Immunol*. 2022;13(1016427).
54. Walker SE. Estrogen and autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(1):60-5.
55. Yung RL. Mechanisms of lupus: the role of estrogens: *Clin Exp Rheumatol*. 1999 May-Jun;17(3):271-5.
56. Lahita RG. Sex steroids and the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 1985;28(2):121-6.
57. Barbhैया M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):497-505.
58. Bijl M, Horst G, Limburg PC, Kallenberg CG. Effects of smoking on activation markers, Fas expression and apoptosis of peripheral blood lymphocytes. *Eur J Clin Invest*. 2001;31(6):550-3.
59. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2010;34(3):29.
60. Freemer MM, King TE, Jr., Criswell LA. Association of smoking with dsDNA autoantibody production in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(5):581-4.
61. Hillmer AT, Nadim H, Devine L, Jatlow P, O'Malley SS. Acute alcohol consumption alters the peripheral cytokines IL-8 and TNF- α . *Alcohol*. 2020;85:95-9.
62. Wang J, Pan HF, Ye DQ, Su H, Li XP. Moderate alcohol drinking might be protective for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(12):1557-63.
63. Cutolo M, Otsa K, Paolino S, Yprus M, Veldi T, Seriolo B. Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosis: *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):446-7. doi: 10.1136/ard.2008.093476.
64. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, Aubrun E, Fain O, Ruel M, et al. The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines: an international case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1559-67.

65. Leigh J, Wang H, Bonin A, Peters M, Ruan X. Silica-induced apoptosis in alveolar and granulomatous cells in vivo. *Environ Health Perspect.* 1997;5(Suppl 5):1241-5.
66. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, Sanderson WT, Dement JM, Cohen PL, et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States. *Arthritis Rheum.* 2002;46(7):1840-50.
67. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al. Modifying effect of N-acetyltransferase 2 genotype on the association between systemic lupus erythematosus and consumption of alcohol and caffeine-rich beverages. *Arthritis Care Res.* 2014;66(7):1048-56.
68. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Dis.* 2014;321359(10):6.
69. Lehman T, Nuruzzaman F, Taber S. Chapter 8 - Systemic Lupus Erythematosus: Etiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Management. In: Cimaz R, Lehman T, editors. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*: Elsevier; 2016. p. 173-89.
70. Goulielmos GN, Zervou MI, Vazgiourakis VM, Ghodke-Puranik Y, Garyfallos A, Niewold TB. The genetics and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) in populations of different ancestry. *Gene.* 2018;668:59-72.
71. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica.* 2011;6(4):330-6.
72. Kapsala NN, Nikolopoulos DS, Flouda SP, Chavatza AP, Tseronis DD, Aggelakos MD, et al. From first symptoms to diagnosis of systemic lupus erythematosus: mapping the journey of patients in an observational study. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41(1):74-81.
73. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2005;125(5):889-94.
74. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, Massaro L, Natalucci F, Capalbo G, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):53-64.
75. Garton MJ, Isenberg DA. Clinical features of lupus myositis versus idiopathic myositis: a review of 30 cases. *Br J Rheumatol.* 1997;36(10):1067-74.
76. Gu C, Zhao R, Zhang X, Gu Z, Zhou W, Wang Y, et al. A meta-analysis of secondary osteoporosis in systemic lupus erythematosus: prevalence and risk factors. *Archives of Osteoporosis.* 2019;15(1):1.
77. Doğan I, Kalyoncu U, Kiliç L, Akdoğan A, Karadağ Ö, Kiraz S, et al. Avascular necrosis less frequently found in systemic lupus erythematosus patients with the use of alternate day corticosteroid. *Turk J Med Sci.* 2020;50(1):219-24.
78. Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: prevalence, patterns, outcomes and predictors. *Lupus.* 2018;27(1):76-81.
79. Andrew SL HD, pp. 395-411. Systemic lupus erythematosus. In: Suki WN, Massry SG (eds). *Therapy of Renal Diseases and Related Disorders*. 2nd ed. Kluwer Academic Publishers. Massachusetts 1991.
80. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases.* 2020;76(2):265-81.
81. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65(2):521-30.
82. Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(1):51-60.
83. Jain D, Halushka MK. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2009;62(7):584-92.
84. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):77-95.

85. Kutom AH, Gibbs HR. Myocardial Infarction due to Intracoronary Thrombi without Significant Coronary Artery Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Chest*. 1991;100(2):571-2.
86. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683-6.
87. Roldan CA, Qualls CR, Sopko KS, Sibbitt WL, Jr. Transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of Libman-Sacks endocarditis: a randomized controlled study. *J Rheumatol*. 2008;35(2):224-9.
88. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1992;93(5):513-9.
89. Gordon C, Isenberg D. *Systemic Lupus Erythematosus (Oxford Rheumatology Library)*: Oxford University Press; 2016 2016-05.
90. Doria A, Shoenfeld Y, Pauletto P. Premature coronary disease in systemic lupus: *N Engl J Med*. 2004 Apr 8;350(15):1571-5; author reply 1571-5.
91. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*. 2010;31(3):479-88.
92. Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP, 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20(1):159-93.
93. Good JT, Jr., King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest*. 1983;84(6):714-8.
94. Chen DY, Huang YH, Chen YM, Chen JJW, Yang TY, Chang GC, et al. ANA positivity and complement level in pleural fluid are potential diagnostic markers in discriminating lupus pleuritis from pleural effusion of other aetiologies. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):2021-000562.
95. Gilleece MH, Evans CC, Bucknall RC. Steroid resistant pleural effusion in systemic lupus erythematosus treated with tetracycline pleurodesis. *Ann Rheum Dis*. 1988;47(12):1031-2.
96. Witt C, Dömer T, Hiepe F, Borges AC, Fietze I, Baumann G. Diagnosis of alveolitis in interstitial lung manifestation in connective tissue diseases: importance of late inspiratory crackles, 67 gallium scan and bronchoalveolar lavage. *Lupus*. 1996;5(6):606-12.
97. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, Gordon PA, D'Cruz D P, Khamashta MA, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(5):289-98.
98. Schwab EP, Schumacher HR, Jr., Freundlich B, Callegari PE. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;23(1):8-15.
99. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med*. 1989;10(4):677-722.
100. Ben-Menachem E. Review article: systemic lupus erythematosus: a review for anesthesiologists. *Anesth Analg*. 2010;111(3):665-76.
101. Londhey VA. SLE Neuropathy-Anything New?: *J Assoc Physicians India*. 2015 Dec;63(12):11-12.
102. Fujieda Y. Diversity of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Immunol Med*. 2020;43(4):135-41.
103. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):2014-000078.
104. Ahn SS, Jung SM, Yoo J, Lee SW, Song JJ, Park YB. Clinical characteristics of patients with systemic lupus erythematosus showing a false-positive result of syphilis screening. *Rheumatol Int*. 2019;39(11):1859-66.
105. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):165-75.
106. Potera J, Palomera Tejada E, Arora S, Manadan AM. Lupus Enteritis: An Uncommon Presentation of Lupus Flare: *Cureus*. 2021 Sep 16;13(9):e18030. doi: 10.7759/cureus.18030. eCollection 2021 Sep.
107. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.

108. Aringer M, Petri M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(6):590-6.
109. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5):685-708.
110. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
111. Choi MY, Clarke AE, St Pierre Y, Hanly JG, Urowitz MB, Romero-Diaz J, et al. Antinuclear Antibody-Negative Systemic Lupus Erythematosus in an International Inception Cohort. *Arthritis Care Res*. 2019;71(7):893-902.
112. Putterman C, Furie R, Ramsey-Goldman R, Askanase A, Buyon J, Kalunian K, et al. Cell-bound complement activation products in systemic lupus erythematosus: comparison with anti-double-stranded DNA and standard complement measurements. *Lupus Sci Med*. 2014;1(1):2014-000056.
113. Franceschini F, Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies. *Autoimmunity*. 2005;38(1):55-63.
114. Basta F, Fasola F, Triantafyllis K, Schwarting A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):433-46.
115. Teng YKO, Bruce IN, Diamond B, Furie RA, van Vollenhoven RF, Gordon D, et al. Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol. *BMJ Open*. 2019;9(3):2018-025687.
116. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825-35.
117. Bernfield M, Kokenyesi R, Kato M, Hinkes MT, Spring J, Gallo RL, et al. Biology of the Syndecans: A Family of Transmembrane Heparan Sulfate Proteoglycans. *Annual Review of Cell Biology*. 1992;8(1):365-93.
118. Teng YH, Aquino RS, Park PW. Molecular functions of syndecan-1 in disease. *Matrix Biol*. 2012;31(1):3-16.
119. Bernfield M, Hinkes MT, Gallo RL. Developmental expression of the syndecans: possible function and regulation. *Dev Suppl*. 1993:205-12.
120. David G, Bai XM, Van der Schueren B, Marynen P, Cassiman JJ, Van den Berghe H. Spatial and temporal changes in the expression of fibroglycan (syndecan-2) during mouse embryonic development. *Development*. 1993;119(3):841-54.
121. Arokiasamy S, Balderstone MJM, De Rossi G, Whiteford JR. Syndecan-3 in Inflammation and Angiogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2020;10.
122. Haas MJ. SDC4: OA joint effort. *Science-Business eXchange*. 2009;2(34):1297-.
123. Elenius K, Jalkanen M. Function of the syndecans--a family of cell surface proteoglycans. *J Cell Sci*. 1994;107(Pt 11):2975-82.
124. Lopes CC, Dietrich CP, Nader HB. Specific structural features of syndecans and heparan sulfate chains are needed for cell signaling. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(2):157-67.
125. Keller-Pinter A, Gyulai-Nagy S, Becsky D, Dux L, Rovo L. Syndecan-4 in Tumor Cell Motility. *Cancers*. 2021;13(13).
126. Agere SA, Kim EY, Akhtar N, Ahmed S. Syndecans in chronic inflammatory and autoimmune diseases: Pathological insights and therapeutic opportunities. *J Cell Physiol*. 2018;233(9):6346-58.
127. Yang Y, Yaccoby S, Liu W, Langford JK, Pumphrey CY, Theus A, et al. Soluble syndecan-1 promotes growth of myeloma tumors in vivo. *Blood*. 2002;100(2):610-7.
128. Doody KM, Stanford SM, Sacchetti C, Svensson MN, Coles CH, Mitakidis N, et al. Targeting phosphatase-dependent proteoglycan switch for rheumatoid arthritis therapy. *Sci Transl Med*. 2015;7(288).
129. Simons M, Horowitz A. Syndecan-4-mediated signalling. *Cell Signal*. 2001;13(12):855-62.
130. Onyeisi JOS, Lopes CC, Götte M. Syndecan-4 as a Pathogenesis Factor and Therapeutic Target in Cancer. *Biomolecules*. 2021;11(4).

131. Borland SJ, Morris TG, Borland SC, Morgan MR, Francis SE, Merry CLR, et al. Regulation of vascular smooth muscle cell calcification by syndecan-4/FGF-2/PKC α signalling and cross-talk with TGF β . *Cardiovasc Res*. 2017;113(13):1639-52.
132. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract*. 2008;62(8):1246-54. Epub 2008/06/28.
133. Singh SS, Pilkerton CS, Shrader CD, Jr., Frisbee SJ. Subclinical atherosclerosis, cardiovascular health, and disease risk: is there a case for the Cardiovascular Health Index in the primary prevention population? *BMC Public Health*. 2018;18(1):429-.
134. Cichoń N, Lach D, Dziedzic A, Bijak M, Saluk J. [The inflammatory processes in atherogenesis]. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;42(249):125-8.
135. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke R-P, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(18):4411.
136. Ivanova EA, Bobryshev YV, Orekhov AN. Intimal pericytes as the second line of immune defence in atherosclerosis. *World J Cardiol*. 2015;7(10):583-93.
137. Abbate R, Cioni G, Ricci I, Miranda M, Gori AM. Thrombosis and acute coronary syndrome. *Thromb Res*. 2012;129(3):235-40.
138. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(9):846-57.
139. Han D, Berman DS, Miller RJH, Andreini D, Budoff MJ, Cademartiri F, et al. Association of Cardiovascular Disease Risk Factor Burden With Progression of Coronary Atherosclerosis Assessed by Serial Coronary Computed Tomographic Angiography. *JAMA Network Open*. 2020;3(7):e2011444-e.
140. Dzaye O, Razavi AC, Blaha MJ, Mortensen MB. Evaluation of coronary stenosis versus plaque burden for atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment and management. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(6):769-75.
141. Moreyra E, Moreyra C, Tibaldi MA, Crespo F, Arias V, Lepori AJ, et al. Concordance and prevalence of subclinical atherosclerosis in different vascular territories. *Vascular*. 2020;28(3):285-94.
142. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, Ibañez B, López-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015;131(24):2104-13.
143. Papageorgiou N, Briasoulis A, Androulakis E, Tousoulis D. Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? *Curr Cardiol Rev*. 2017;13(1):47-55.
144. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, Fuster V, León-Latre M, Jiménez-Borreguero LJ, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(11):1263-74.
145. Sgura FA, Di Mario C. [New methods of coronary imaging II. Intracoronary ultrasonography in clinical practice]. *Ital Heart J Suppl*. 2001;2(6):579-92.
146. Amato M, Montorsi P, Ravani A, Oldani E, Galli S, Ravagnani PM, et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J*. 2007;28(17):2094-101.
147. Zheng H, Li H, Wang Y, Li Z, Hu B, Li X, et al. Rosuvastatin Slows Progression of Carotid Intima-Media Thickness: The METEOR-China Randomized Controlled Study. *Stroke*. 2022;53(10):3004-13.
148. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(1):18-31.
149. Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO. [Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint]. *Ultraschall Med*. 2003;24(3):162-74.
150. Cismaru G, Serban T, Tirpe A. Ultrasound Methods in the Evaluation of Atherosclerosis: From Pathophysiology to Clinic. *Biomedicines*. 2021;9(4).

151. Kramer CM, Anderson JD. MRI of atherosclerosis: diagnosis and monitoring therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5(1):69-80.
152. Corti R, Fuster V. Imaging of atherosclerosis: magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 2011;32(14):19.
153. Araneta MR, Barrett-Connor E. Subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic Filipino and white women. *Circulation.* 2004;110(18):2817-23.
154. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol.* 1994;139(12):1164-79.
155. Gatto L, Prati F. Subclinical atherosclerosis: how and when to treat it? *European Heart Journal Supplements.* 2020;22(Supplement_E):E87-E90.
156. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):151-9.
157. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1976;60(2):221-5.
158. Bulkley B, Roberts W. The heart in SLE and the changes induced in it by corticosteroid therapy. A study of 36 necropsy patients. *Am J Med.* 1975;58(2):243-64.
159. Futrell N, Millikan C. Frequency, etiology, and prevention of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Stroke.* 1989;20(5):583-91.
160. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):408-15.
161. Croca S, Rahman A. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(3):364-72.
162. Bulkley BH, Roberts WC. 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(2):243-64.
163. Mukherjee R, Bhattacharya R, Naiya SB, Mondal SS, Lyngdoh L. Assessment of Atherosclerosis in SLE Patients by Measuring Carotid Intima Media Thickness: A Cross Sectional Study. *J Assoc Physicians India.* 2022;70(4):11-2.
164. Cizmeci-Smith G, Langan E, Youkey J, Showalter LJ, Carey DJ. Syndecan-4 is a primary-response gene induced by basic fibroblast growth factor and arterial injury in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(1):172-80.
165. Lunde IG, Aronsen JM, Melleby AO, Strand ME, Skogestad J, Bendiksen BA, et al. Cardiomyocyte-specific overexpression of syndecan-4 in mice results in activation of calcineurin-NFAT signalling and exacerbated cardiac hypertrophy. *Mol Biol Rep.* 2022;49(12):11795-809.
166. Okina E, Grossi A, Gopal S, Mulhaupt HA, Couchman JR. Alpha-actinin interactions with syndecan-4 are integral to fibroblast-matrix adhesion and regulate cytoskeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44(12):2161-74.
167. Wilcox-Adelman SA, Denhez F, Iwabuchi T, Saoncella S, Calautti E, Goetinck PF. Syndecan-4: dispensable or indispensable? *Glycoconj J.* 2002;19(4-5):305-13.
168. Nerem RM, Levesque MJ, Cornhill JF. Vascular endothelial morphology as an indicator of the pattern of blood flow. *J Biomech Eng.* 1981;103(3):172-6.
169. Hu J, Zhang Y, Hu L, Chen H, Wu H, Chen J, et al. A reduction of Syndecan-4 in macrophages promotes atherosclerosis by aggravating the proinflammatory capacity of macrophages. *J Transl Med.* 2022;20(1):022-03505.
170. Attie AD. ABCA1: at the nexus of cholesterol, HDL and atherosclerosis. *Trends Biochem Sci.* 2007;32(4):172-9.
171. Jaroszyński AJ, Jaroszyńska A, Przywara S, Zaborowski T, Książek A, Dąbrowski W. Syndecan-4 Is an Independent Predictor of All-Cause as Well as Cardiovascular Mortality in Hemodialysis Patients. *PLoS One.* 2016;11(9).
172. De Luca M, Bryan DR, Hunter GR. Serum syndecan-4 correlates with blood pressure and cardiovascular parameters but not proinflammatory markers in healthy older women. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34(10):2541-5.

173. Vuong TT, Reine TM, Sudworth A, Jenssen TG, Kolset SO. Syndecan-4 is a major syndecan in primary human endothelial cells in vitro, modulated by inflammatory stimuli and involved in wound healing. *J Histochem Cytochem*. 2015;63(4):280-92.
174. Liu L, Takeda K, Akkoyunlu M. Disease Stage-Specific Pathogenicity of CD138 (Syndecan 1)-Expressing T Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2020;11(1569).
175. Minowa K, Amano H, Nakano S, Ando S, Watanabe T, Nakiri Y, et al. Elevated serum level of circulating syndecan-1 (CD138) in active systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2011;44(5):357-62.
176. Averbek M, Kuhn S, Bühligen J, Götte M, Simon JC, Polte T. Syndecan-1 regulates dendritic cell migration in cutaneous hypersensitivity to haptens. *Exp Dermatol*. 2017;26(11):1060-7.
177. Vanhoutte D, Schellings MW, Götte M, Swinnen M, Herias V, Wild MK, et al. Increased expression of syndecan-1 protects against cardiac dilatation and dysfunction after myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115(4):475-82.
178. Yilmaz PD, Kadiyoran C, Goktepe MH, Akkubak Y, Icli A, Kucuk A. Syndecan 1 may slow the progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2156529.
179. Mathiesen SB, Lunde M, Stensland M, Martinsen M, Nyman TA, Christensen G, et al. The Cardiac Syndecan-2 Interactome. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8(792).
180. Essner JJ, Chen E, Ekker SC. Syndecan-2. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(2):152-6.
181. Eustace AD, McNaughton EF, King S, Kehoe O, Kungl A, Matthey D, et al. Soluble syndecan-3 binds chemokines, reduces leukocyte migration in vitro and ameliorates disease severity in models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):019-1939.
182. Jung JY, Kim HA, Lee HY, Suh CH. Body mass index and glucocorticoid dose contribute to subclinical atherosclerosis in Korean patients with systemic lupus erythematosus: A prospective 4 year follow-up study. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(8):1410-8.
183. Thompson T, Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Kao A, Fitzgerald SG, Shook B, et al. Progression of carotid intima-media thickness and plaque in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):835-42.
184. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(1):77-80.
185. McMahan M, Skaggs B, Grossman J, Wong WK, Sahakian L, Chen W, et al. Comparison of PREDICTS atherosclerosis biomarker changes after initiation of new treatments in patients with SLE. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):2019-000321.
186. Saidoune F, Even G, Lamri Y, Chezel J, Gaston AT, Escoubet B, et al. Effects of BAFF Neutralization on Atherosclerosis Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(2):255-64.
187. Reiss AB, Jacob B, Ahmed S, Carsons SE, DeLeon J. Understanding Accelerated Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Toward Better Treatment and Prevention. *Inflammation*. 2021;44(5):1663-82.
188. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahan M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE--mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(4):214-23.
189. Ural D, Kılıçkap M, Gökşülük H, Karaaslan D, Kayıkçıoğlu M, Özer N, et al. [Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(7):577-90.
190. Aydın M, GÜNğÖR A, Yazgan Ö, BeŞİR FH, Erkan ME, Celbek G, et al. Sağlıklı erişkinlerde karotis intima-media kalınlığının normal değerleri ve etkileyen parametreler. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2012;12(5):427-33.
191. Gąsiorek P, Banach M, Sakowicz A, Głabiński A, Sosnowska B, Maciejewski M, et al. The potential role of inflammation in cryptogenic stroke. *Adv Med Sci*. 2019;64(2):381-7.
192. Solbu MD, Kolset SO, Jenssen TG, Wilsgaard T, Løchen ML, Mathiesen EB, et al. Gender differences in the association of syndecan-4 with myocardial infarction: The population-based Tromsø Study. *Atherosclerosis*. 2018;278:166-73.

193. De Luca M, Vecchie D, Athmanathan B, Gopalkrishna S, Valcin JA, Swain TM, et al. Genetic Deletion of Syndecan-4 Alters Body Composition, Metabolic Phenotypes, and the Function of Metabolic Tissues in Female Mice Fed A High-Fat Diet. *Nutrients*. 2019;11(11).
194. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(2):144-8.
195. Gustafsson JT, Simard JF, Gunnarsson I, Elvin K, Lundberg IE, Hansson LO, et al. Risk factors for cardiovascular mortality in patients with systemic lupus erythematosus, a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2).
196. Icli A, Cure E, Cure MC, Uslu AU, Balta S, Mikhailidis DP, et al. Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Angiology*. 2016;67(8):749-55.
197. Schmitz G, Herr AS, Rothe G. T-lymphocytes and monocytes in atherogenesis. *Herz*. 1998;23(3):168-77.

8. EKLER



N.E.Ü. MERAM TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları ABD

KATILIMCI NO :

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sistemik Lupus Eritematozus'lu Hastalarda Subklinik Ateroskleroz ve Sindekan-4 Düzeyinin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'ne başvuran Sistemik Lupus Eritematozus'lu hastalardan alınan rutin kan örnekleriyle beraber Plazma Sindekan-4 seviyelerine ve Karotis intima-media kalınlığına baskılarak subklinik ateroskleroz ile ilişkisi araştırılacaktır.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına göre dir

Araştırmaya katılmak size herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Araştırmaya katıldığınızda size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Araştırmaya katılan kişilerin kimlik bilgileri gizli tutulacak ve araştırma sonuçlarında yer almayacaktır.

Bu "OLUR FORM"nun imzalanması ile gerektiğinde Etik Kurul ve diğer ilgili Sağlık Otoriteleri, araştırmanın takibi ve denetlenmesi amacıyla orijinal tıbbi kayıtlara ulaşma yetkisine sahip olacaklardır.

Gerektiğinde, araştırma ile ilgili konularda irtibata geçebileceğiniz hekimler:

Dr. Aslı YÜMER
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Tlf:0 507 345 40 16

ONAYLAMA

Bu formundaki tüm açıklamaları okudum. Yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklamalar aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMASIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

Katılımcının;

Adı ve Soyadı :

Tarih : İmza:

Araştırmacının;

Adı ve Soyadı :

Tarih : İmza:

Ek-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı: 121

Toplantı Tarihi: 04 Aralık 2020

Karar Sayısı: 2020/2928: Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Adem KÜÇÜK'ün "Sistemik Lupus Eritematosus'lu Hastalarda Subklinik Ateroskleroz ve Sindekan-4 Düzeyinin İlişkisinin değerlendirilmesi" başlıklı uzmanlık tez çalışması ile ilgili 27.11.2020 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Arş. Gör. Dr. Aslı YÜMER'in uzmanlık tez çalışmasının Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Adem KÜÇÜK'ün sorumluluğunda bütçe desteğinin sağlandığına dair belgenin İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kuruluna sunulduktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Adem KÜÇÜK

Yardımcı Araştırmacılar: Arş. Gör. Dr. Aslı YÜMER, Dr. Öğr. Üyesi Cengiz KADIYORAN

ASLI GİBİDİR
04.12.2020

Ömer KONDU

İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Sekreteri

Ek-2: Etik Kurul Kararı

