



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI HASTALARDA OSTEONEKROZ SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Buğuş BULAT

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Aşkın ATEŞ

ANKARA

2021

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI HASTALARDA
OSTEONEKROZ SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Buğru BULAT

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Aşkın ATEŞ

ANKARA

2021

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Hastalarda Osteonekroz Sıklığının Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 24.12.2020 tarihinde, İ11-676-20 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Buğru BULAT

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 10-Eki-2021 18:36 +03

NUMARA: 1670041202

Kelime Sayısı: 18805

Gönderildi: 1

Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Hastalarda... Buğu Bulat tarafından

Kaynağa göre Benzerlik	
Benzerlik Endeksi	
%3	
Internet Sources:	%3
Yayınlar:	%1
Öğrenci Ödevleri:	%1

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Buğuş BULAT	Sınav tarihi: 15/ 10 / 2021
Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aşkın ATEŞ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Hastalarda Osteonekroz Sıklığının Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğı:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliğı ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY
Romatoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Aşkın ATEŞ
Romatoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Şeminur HAZNEDAROĞLU
Gazi Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tezimin planlama, yürütme ve değerlendirme aşamalarında bana bilgisi ile yol gösteren ve destek olan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Aşkın Ateş'e; eğitimime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Gülay Kınıklı ve Prof. Dr. Murat Turgay hocalarıma; tezimin başta biyoistatistik olmak üzere her aşamasında katkı sağlayan çok sevgili Uzm. Dr. Didem Şahin Eroğlu'na; AÜTF Romatoloji ailesinin son 4 yıldır beraber çalıştığım diğer değerli uzman doktorlarına, dört yıllık eğitim sürecimde bana destek olan mesai arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde en çok emek sahibi olan sevgili annem Atiye Bulat'a ve babam Osman Bulat'a sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Buğuş BULAT

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu.....	iii
Kabul Onay Sayfası.....	iv
Önsöz.....	v
İçindekiler.....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini.....	x
Tablolar Dizini.....	xi
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Sistemik Lupus Eritematozus	7
4.1.1. Epidemiyoloji	7
4.1.2. Etiyopatogenez	7
4.1.2.1. Genetik Yatkınlık	8
4.1.2.2. Hormonal Faktörler	9
4.1.2.3. Çevresel Faktörler.....	10
4.1.2.4. İmmünolojik Faktörler.....	10
4.1.3. Klinik Özellikler	11
4.1.3.1. Cilt Tutulumu	13
4.1.3.2. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	15
4.1.3.3. Renal Tutulum	15
4.1.3.4. Nöropsikiyatrik Tutulum	17
4.1.4.5. Hematolojik Tutulum	18
4.1.4.5. Kardiyovasküler Tutulum.....	18
4.1.3.7. Pulmoner Tutulum.....	19
4.1.4. Tanı Kriterleri	20
4.1.5. Tedavi	23
4.1.5.1. Nonfarmakolojik Tedaviler Ve Koruyucu Önlemler.....	23
4.1.5.2. Farmakolojik Tedaviler	25
4.1.5.2.1. Antimalaryaller	25
4.1.5.2.2. Steroidler	25
4.1.5.2.3. Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar.....	26

4.1.5.2.4. İmmünsüpresif/Sitotoksik Ajanlar.....	26
4.1.5.2.4.1. Siklofosfamid	26
4.1.5.2.4.2. Azatioprin	27
4.1.5.2.4.3. Metotreksat	27
4.1.5.2.4.4. Mikofenolat Mofetil	27
4.1.5.2.4.5. Siklosporin-A	28
4.1.5.2.4.6. İntravenöz İmmünglobulin	28
4.2. Osteonekroz	28
4.3. Sle Ve Osteonekroz	30
5. GEREÇ VE YÖNTEM	32
5.1. İstatistiksel Yöntemler	34
6. BULGULAR	35
7. TARTIŞMA.....	50
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
9. KAYNAKLAR.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology / Amerikan Romatoloji Cemiyeti
AFAS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
AKLE	: Akut Kutanöz Lupus Eritematozus
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ASKH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
ARDS	: Akut Respiratuar Distress Sendromu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DLE	: Diskoid Lupus Eritematozus
EBV	: Epstein Barr Virüs
EKG	: Elektrokardiyogram
GİA	: Geçici İskemik Atak
GWAS	: Genom-Wide Assosiation Studies / Genom Çapında İlişkilendirme Çalışmaları
HLA	: Human Leukocyte Antigen / İnsan Lökosit Antijeni
ICD	: International Classification of Diseases / Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
IFN-alfa	: İnterferon-alfa
IL	: İnterlökin
İViG	: İntravenöz İmmünoglobulin
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKLE	: Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LN	: Lupus Nefriti
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	: Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar
ON	: Osteonekrozis
RA	: Romatoid artrit
SKLE	: Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAI	: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi

SLICC : Systemic Lupus International Collaborating Clinics / Uluslararası Sistemik Lupus İş Birliği Klinikleri
TG : Trigliserit
TLR : Toll-like reseptör
TNF-alfa : Tümör Nekrozis Faktör-alfa
UVA / UVB : Ultraviyole A / Ultraviyole B ışınları



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Final kohort için hasta seçimi	32
---	----



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.1. SLE ilişkili genler	8
Tablo 4.1.2. SLE'nin klinik manifestasyonları ve hastalık süresi boyunca prevalansları	12
Tablo 4.1.3. Kutanöz lupus eritematozus alt tipleri	14
Tablo 4.1.4. Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği 2003 Lupus Nefriti Sınıflaması	16
Tablo 4.1.5. SLE'de görülen nöropsikiyatrik sendromlar	17
Tablo 4.1.6. SLE hastalarında anemi nedenleri	18
Tablo 4.1.7. SLE pulmoner tutulum	20
Tablo 4.1.8. Yıllar içinde değişen SLE tanı kriterleri	21
Tablo 4.1.9. SLE hastalarında aşılama önerileri	24
Tablo 4.2.1. Osteonekroz evreleme sistemleri	29
Tablo 4.3.1. Literatürde osteonekroz gelişimi ile ilişkili saptanan faktörler	31
Tablo 6.1. SLE hastalarının demografik özellikleri	35
Tablo 6.2. SLE hastalarının klinik özellikleri	36
Tablo 6.3. SLE hastalarının laboratuvar özellikleri	38
Tablo 6.4. SLE hastalarının tedavisinde kullanılan ilaçlar	39
Tablo 6.5. ON gelişen ve gelişmeyen grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması	40
Tablo 6.6. ON gelişen eklemlerin dağılımı	41
Tablo 6.7. ON gelişen ve gelişmeyen grubun klinik özelliklerinin karşılaştırılması	42
Tablo 6.8. ON gelişen ve gelişmeyen grupta eşlik eden hastalıkların karşılaştırılması	43
Tablo 6.9. ON gelişen ve gelişmeyen grubun laboratuvar profillerinin karşılaştırılması	44
Tablo 6.10. ON gelişen ve gelişmeyen grup arasında tedavi karakteristiklerinin karşılaştırılması	46
Tablo 6.11. ON açısından anlamlı bulunan faktörlerin hastaların kullandıkları steroid dozları ile ilişkisi	47
Tablo 6.12. Steroid kullanımı için çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları	48
Tablo 6.13. Pulse steroid tedavisi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları	48
Tablo 6.14. Klinik özellikler için çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları	49

1. TÜRKÇE ÖZET

Bulat B., Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Hastalarda Osteonekroz Sıklığının Değerlendirilmesi, Ankara, 2021

Osteonekroz (ON), kemik vaskülaritesinde ve mimarisinde bozulma ile giden progresif kemik yıkımıdır. ON, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. ON, SLE hastalarında fonksiyon ve yaşam kalitesi kaybının önemli nedenlerinden biridir. Çalışmamızda SLE hastalarında ON sıklığının değerlendirilmesi ve ON gelişimi ile ilişkili olabilecek faktörlerin ortaya konması amaçlanmıştır. Bu çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalına, Ocak 2010 ile Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran ve takip edilen, SLICC 2012 sınıflandırma kriterlerini karşılayan, 18 yaş ve üstü 533 SLE hastası alındı. Hastaların demografik özellikleri, anamnez bilgileri, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, eşlik eden hastalıkları geriye dönük olarak hastane işletim sistemi (Avicenna 2.0) ve hasta dosyaları üzerinden kayıt edildi. Hastaların klinik özellikleri; ateş, mukokutanöz tutulum, serozit, sinovit, lenfadenopati, Raynaud fenomeni, nörolojik tutulum, hematolojik tutulum, renal tutulum, akciğer tutulumu, overlap sendromlar, SLE'ye sekonder antifosfolipid sendrom (AFAS) varlığı kayıt edildi. Hastaların detaylı otoantikör profili kayıt altına alındı. Hastaların kullandığı ilaçlar (antimalaryal ilaçlar, glukokortikoidler, immünsüpresif tedaviler, antikoagülan ilaçlar, asetilsalisilik asit, antilipidemikler) kayıt edildi. Hastaların steroid kullanımları ayrıntılı olarak incelendi. Hastalar ≥ 1 ay süre ile kullandıkları maksimum steroid dozlarına göre 6 gruba ayrıldı. Pulse steroid almış olan hastalar ayrıca kayıt edildi. Hastalarda radyolojik olarak kanıtlı (x-ray, BT ya da MRG) ON varlığı hastane sistemi ve dosyalar üzerinden tarandı. ON tanı tarihi, radyolojik görüntüleme tarihi olarak kabul edildi.

533 hastadan 46'sında semptomatik ON saptandı (%8,6). ON en sık olarak kalça eklemine görüldü (%71,6). ON gelişen ve gelişmeyen gruplar yukarıda belirtilen özellikler açısından karşılaştırıldı. ON grubunda SLE tanı yaşı daha düşük olarak bulundu ($p<0,001$). Diğer demografik özellikler açısından fark saptanmadı. Klinik özellikler incelendiğinde ON gelişen grupta ateş, malar raş, serozit, renal tutulum, nefrotik proteinüri, hemolitik anemi ON gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha sık saptandı. Komorbid özelliklerden osteoporoz, ON grubunda anlamlı olarak daha sık bulundu ($p<0,001$). Hastaların tedavi protokolleri

incelendiğinde ON grubunda steroid ve immünsüpresif ilaç kullanımının ON gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha sık olduğu saptandı.

Sonuç olarak yapılan tek yönlü analizlerde erken SLE tanı yaşı, ateş, malar raş, serozit, renal tutulum, nefrotik düzey proteinüri, hemolitik anemi, osteoporoz, anti-histon otoantikor pozitifliği, steroid kullanımı, siklofosfamid, rituksimab, İVİG, azatioprin, mikofenolat mofetil ve siklosporin-A kullanımı ON gelişen grupta daha sık olarak saptandı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde malar raş diğer faktörlerden bağımsız olarak ON riskini arttıran bir klinik özellik olarak bulundu. ON gelişimi ile en sıkı ilişki steroid kullanımı arasında gösterildi. Yüksek doz (≥ 40 mg/gün) steroid tedavisi alan hastalar ON gelişimi açısından artmış riske sahip olarak bulundu. Pulse steroid tedavisi ise ON için risk artışına yol açmadı.

Kohortumuzda SLE hastalarında ON sıklığı %8,6 olarak saptandı. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalar ile (%3-52) uyumluydu. ON gelişimi ile ilgili en önemli risk faktörü ≥ 1 ay süre ile yüksek doz steroid kullanımı olarak bulundu. Çalışmamızda kronik yüksek doz tedavi, pulse steroid tedavisinden daha yüksek riskli olarak bulundu. Çalışmamızdan çıkan sonuç, ON gelişiminin önlenmesi açısından mümkün olan en az doz ve sürede steroid kullanımının tercih edilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik Lupus Eritematozus, Avasküler Nekroz, Osteonekroz,

2. ABSTRACT

Osteonecrosis (ON) is a progressive bone destruction disease with deterioration in bone vascularity and architecture. ON is a common complication in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). ON is one of the major causes of loss of function and quality of life in SLE patients. In our study, we aimed to evaluate the frequency of ON in SLE patients and to reveal the factors that may be associated with the development of ON. 533 SLE patients aged 18 years and older, who applied to Ankara University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology and were followed up between January 2010 and December 2019 and met the SLICC 2012 criteria were included in this study. Demographic characteristics, anamnesis, physical examination, laboratory and imaging findings and concomitant diseases (hypertension, diabetes mellitus, atherosclerotic heart disease, hyperlipidemia, osteoporosis) of the patients were recorded retrospectively through the hospital operating system (Avicenna 2.0) and patient files. The clinical features of the patients; fever, mucocutaneous involvement, serositis, synovitis, lymphadenopathy, Raynaud's phenomenon, neurological involvement, hematologic involvement, renal involvement, lung involvement, overlap syndromes, presence of antiphospholipid syndrome (APS) secondary to SLE were recorded. Detailed autoantibody profiles of the patients were recorded. The drugs used by the patients (antimalarial drugs, glucocorticoids, immunosuppressive treatments, anticoagulant drugs, salicylic acid, antilipidemics) were recorded. The steroid use of the patients was examined in detail. The patients were divided into 6 groups according to the maximum steroid doses used for ≥ 1 month. Patients who received pulse steroids were recorded separately. Presence of radiologically proven (x-ray, CT or MRI) ON in patients was scanned through the hospital system and files. The date of radiological imaging was taken as the date of ON diagnosis.

Symptomatic ON was detected in 46 of 533 patients (8.6%). ON was most commonly seen in the hip joint (71.6%). The groups with and without ON were compared in terms of the characteristics mentioned above. The age of diagnosis of SLE was found to be lower in the ON group ($p < 0.001$). There was no difference in other demographic characteristics. When clinical features were examined, fever, malar rash, serositis, renal involvement, nephrotic proteinuria and hemolytic anemia were found significantly more frequently in the group that developed ON compared to the group that did not develop ON. Among the comorbid features, osteoporosis was found significantly more frequently in the ON group ($p < 0.001$). When the treatment

protocols of the patients were examined, the use of steroids and immunosuppressive drugs was found to be significantly more frequent in the ON group compared to the group without ON.

In conclusion, in the univariate analysis that was run, early SLE diagnosis age, fever, malar rash, serositis, renal involvement, nephrotic proteinuria, hemolytic anemia, osteoporosis, presence of anti histone antibody, steroid and immunosuppressive drug (cyclophosphamide, rituximab, IVIG, azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine-A) use were found more common in osteonecrosis group. In the multivariate logistic regression analysis that was run in the light of these information, malar rash was found to be a clinical feature that increases the risk of ON independently from other factors. The strongest association with the development of ON was shown to be with steroid use. Patients receiving high-dose (≥ 40 mg/day) steroid therapy were found to have an increased risk of developing ON. Pulse steroid treatment did not increase the risk for ON.

The frequency of ON in SLE patients in our cohort was 8.6%. This ratio was consistent with other studies in the literature (3-52%). The most important risk factor for the development of ON was found to be long-term high-dose steroid use. In our study, chronic high-dose therapy was found to involve higher risk than pulse steroid therapy. The hypothesis inferred from our study is that using conservative approaches instead of chronic high-dose steroid in SLE patients at high risk for the development of ON may reduce the development of ON.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, Avascular necrosis, Osteonecrosis

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE); kronik, sebebi bilinmeyen, immünolojik bozukluklarla birlikte giden, otoimmün karakterli, birçok organ ve sistemi tutan bir bağ dokusu hastalığıdır.

Osteonekroz (ON), SLE'nin sık görülen komplikasyonlarından biridir. Literatürde SLE hastalarında ON prevalansı %3 ile %52 arasında değişmektedir. Tüm romatolojik hastalıklar arasında en yüksek ON prevalansına sahip olan hastalık SLE'dir.

Osteonekroz kan akımında bozulmaya bağlı kemik iliği ve trabeküler kemiğin ölümü ile karakterizedir. ON etiyolojisi multifaktöriyel olmakla birlikte yüksek doz steroid kullanımının önemli bir risk faktörü olduğu yaygın olarak kabul görmektedir. Ancak steroid tedavisi almayan SLE hastalarında da ON normal popülasyondan sık olarak görülmektedir. SLE ve diğer nedenlerle (inflamatuvar bağırsak hastalığı, organ ve doku transplantasyonu hastaları) kronik steroid tedavisi altındaki hastalar karşılaştırıldığında ON prevalansı yine SLE hastalarında daha yüksek olarak saptanmıştır. Bir grup SLE hastasında ise yüksek doz steroid tedavisine rağmen ON gelişmemektedir. Bu da etiyolojide SLE ile ilişkili başka faktörler olabileceğini düşündürmektedir.

Osteonekroz, SLE hastalarının hayat kalitesini ve fonksiyonelliğini etkileyen önemli bir morbiditedir. Bu nedenle hastalığın sıklığını ve prediktif risk faktörlerini bilmek ve buna yönelik profilaktik önlemler almak önemlidir.

Yang ve arkadaşlarının 617 çocukluk dönemi başlangıçlı SLE hastası üzerinde yaptığı bir çalışmadan ON prevalansı %6 olarak saptanmış; ON gelişimi majör organ tutulumu ve maksimum günlük steroid dozu ile ilişkili bulunmuştur.

Faezi ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif vaka kontrol çalışmasında benzer kümülatif dozlarda steroid tedavisi almış olan SLE hastaları, ON gelişen ve ON gelişmeyen olarak ikiye ayrılarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmadan erken yaşta hastalık başlangıcı ve psikoz ON gelişimi için risk faktörü olarak bulunurken oral ülser ve malar raş ON gelişimi ile negatif ilişkili bulunmuştur.

Buna karşın Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının 868 SLE tanılı hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise ON prevalansı %6 olarak bulunmuş; oral ülser, plevrit, Raynaud fenomeni, kutanöz vaskülit, lenfadenopati, otoimmün tiroidit, periferik nöropati ve Sjögren sendromu ON

gelişen SLE hastalarında gelişmeyenlere göre daha sık olarak görülmüştür. Total kümülatif steroid dozu, 4 ay içindeki maksimum steroid dozu ve sitotoksik tedavi de ON etiyolojisi ile ilişkili bulunmuştur.

Sistemik lupus eritematozus tanılı ON hastaları üzerine yapılan çalışmalar ve bu çalışmalara dahil edilen hasta sayısı literatürde kısıtlı olup çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişmektedir.

Bu çalışmada hastanemizde takipli SLE hasta popülasyonunda ON sıklığının belirlenmesi ve ON etiyolojisindeki olası risk faktörlerin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Yüksek riskli hastaların ON gelişmeden tespiti koruyucu önlemler alınması açısından önemlidir, aynı zamanda bu hastalarda ON açısından yakın takip yapılması, erken dönemde tanı ve tedavi olanaklarını da sağlayacaktır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

4.1.1. Epidemiyoloji

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE); nükleer antijenlere yönelik otoantikorlar ve bu otoantikorların oluşturduğu immün komplekslere bağlı gelişen, çok sayıda doku ve organda enflamasyonla seyreden otoimmün bir hastalıktır.^{1,2}

SLE, her cinsiyette ve tüm yaş gruplarında görülebilir ancak hastaların %90'ını doğurganlık çağındaki kadınlar oluşturmaktadır.² Kadın-erkek oranı, çocukluk çağı ve ileri yaşlarda oran daha düşük olmakla birlikte 1,2:1-15:1 arasında değişmektedir.³ SLE insidansı dünyada 0,3-23,2/100.000 kişi yılı arasındadır; hastalık Avrupa'da daha düşük bir insidansa sahipken Asya, Avustralya ve Amerika'da daha sık görülmektedir.³ Son 40 yıl içerisinde hafif seyirli hastaların da tanı alması ile hastalığın insidansı neredeyse 3 katına çıkmıştır.⁴

SLE prevalansı dünya genelinde 13-7713,5/100.000 arasında değişmektedir. Bu varyasyonun nedeni, SLE sıklığının farklı cinsiyet ve etnik gruplarda çeşitlilik göstermesi, çevresel faktörlerden etkilenmesi ve farklı tanı kriterlerine göre değişmesinden kaynaklıdır.⁵ Ülkemizde ise Pamuk ve ark. yaptığı çalışmada SLE prevalansı 51,7/100.000 olarak bulunmuştur.⁶ Hastaların tanı sıklığındaki ve sağ kalımlarındaki artış ile son yıllarda SLE prevalansında da artış görülmüştür.^{5,7}

4.1.2. Etiyopatogenezi

SLE etiyolojisi multifaktöriyeldir ve günümüzde hala kesin olarak anlaşılamamıştır. Genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörlerin patogenezi rol oynadığı düşünülmektedir.

4.1.2.1. Genetik Yatkınlık

Sistemik lupus eritematozus etyopatogenezinde genetik yatkınlık, aile öyküsünü gösteren çalışmalar ile ortaya koyulmuştur. SLE tanılı kişilerin birinci derece akrabalarında SLE gelişim riski genel topluma göre 10,3 kat daha fazladır. ⁸ Hastalık konkordansı monozigotik ikizlerde %24-58 arasındayken bu oran dizigotik ikizlerde %2-5 arasındadır. ⁹ Bu da güçlü genetik ilişkiyi doğrular niteliktedir.

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (Genome-Wide Association Studies, GWAS), SLE'ye duyarlılık yaratacak 100'ün üzerinde gen lokusu saptanmıştır. Ancak bu genlerin pek çoğu tek başına SLE için yüksek risk oluşturmaz. SLE duyarlılık genlerinin birden fazlasının bir araya gelmesi, çevresel ve epigenetik faktörlerin birlikteliği SLE gelişiminde majör rol oynar. ¹⁰⁻¹³

Sistemik lupus eritematozus gelişiminde yüksek hazard ratioya sahip (5-25) tek gen bozuklukları: C1qrs, C2 ve C4 erken kompleman komponentlerini kodlayan genlerdeki homozigot eksiklikler ve çift iplikli DNA'yı parçalayan three prime repair exonuclease 1 enzimini kodlayan TREX1 genindeki mutasyonlardır. ²

En sık saptanan SLE yatkınlık genleri Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) lokusunda yer almaktadır. Çalışmalarda SLE yatkınlığının HLA (human Leukocyte Antigen/İnsan Lökosit Antijeni) sınıf 2 gen polimorfizmi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. HLA-DR2 ve HLA-DR3 pozitif kişilerde SLE gelişimi için rölatif risk 2-5 kat artmıştır. ¹⁴ HLA-DRB1*0301 ve HLA-DRB1*1501 lokusları SLE için predispozan iken, HLA-DRB1*1401 SLE riskini azaltmaktadır. ¹⁵ SLE ile ilişkili diğer genler Tablo 4.1.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1.1. SLE ilişkili genler¹⁶

Gen*	Protein
BANK1	Ankrin tekrarları ile B hücresi yapı proteinini1
BLK	B-lenfosit spesifik tirozin kinaz
C1QA, B ve C	Kompleman komponent C1q
C2	Kompleman komponent 2
C4A ve C4B	Kompleman komponent 4
CRP	C-Reaktif protein
DRB1*1501	MHC sınıf 2 (DR2)

DRB1*0301	MHC sınıf 3 (DR3)
FCGR2A	FcGAMMARIIA aktivasyonu
FCGR3A	FcGAMMARIIIA aktivasyonu
IRF5	İnterferon regülatuar faktör 5
ITGAM	Mac1/Kompleman reseptör 3
IRAK1	İnterlökin-1 reseptör asosiye kinaz 1
LYN	Lyn tirozin kinaz
PTPN22	Protein tirozin fosfataz non-reseptör tip 22
STAT4	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 4
TNFAIP3	A20
TNFSF4	Ox40 ligand
TREX1	DNaz III

*Göreceli olasılık oranı (Odds ratio, OR) >1,3 olan genler listelenmiştir.

4.1.2.2. Hormonal Faktörler

Sistemik lupus eritematozus sıklıkla doğurganlık çağındaki kadınların hastalığıdır, prepubertal ve postmenopozal dönemde sıklığı azalır. Bu durum etiopatogeneizde seks hormonlarının rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir. ABD’de 238.308 kadın üzerinde yapılan geniş çaplı bir kohortta erken menarş yaşına sahip kadınlarda, östrojen içerikli oral kontraseptif tedavisi alanlarda ve postmenopozal hormon replasman tedavisi gören kişilerde SLE riskinin arttığı saptanmıştır (HR:1,5-2,1).¹⁷

Hayvan modellerinde östrojen ve prolaktin verilerek çeşitli yollar üzerinden otoimmün fenotipler geliştirilmiştir.¹⁸ Hormonların SLE üzerindeki patojenik etkisinin immün sistem üzerinden geliştiği düşünülmektedir. Östrojen timositleri, CD4+ ve CD8+ T lenfositleri, B lenfositler, makrofajları uyarır ve IL-1 gibi çeşitli sitokinlerin salınımına, çeşitli adezyon moleküllerinin ekspresyonuna neden olur.^{19,20} Ayrıca otoreaktif B hücrelerin apoptozunu engelleyerek anti-DNA’ya yüksek afiniteli B hücrelerinin çoğalmasına neden olabilir.²¹ Buna bağlı olarak kadınlarda SLE kliniğini yol açacak otoantikor yapımı daha fazla olabilir.

Pek çok çalışmada hamile SLE hastalarında atak sıklığı ve hastalık aktivitesi arttığı gösterilmiştir ancak bu durum östrojen düzeylerinde artış ile ilişkili bulunmamıştır.²²⁻²⁵

4.1.2.3. Çevresel Faktörler

Pek çok çevresel faktör SLE gelişiminde olası tetikleyici olarak araştırılmıştır. Ultraviyole ışık maruziyeti SLE hastalarının %70'inde atağa neden olur. Hem kutanöz manifestasyonlar hem de organ tutulumları tetiklenebilir. UV ışınların cilt hücrelerinde apoptozisi arttırarak ya da DNA üzerinde gelişen değişikliklerle antijenik proteinler oluşturarak SLE'yi tetiklediği düşünülmektedir.^{2,9}

Sigara kullanımı SLE için bir risk faktörü olarak bulunmuştur (HR 1,5).^{2,26,27} Silika maruziyetinin de Afrikan-Amerikan kadınlarda SLE riskini arttırdığına dair yayınlar bulunmaktadır (HR 4,3).^{28,29}

Çeşitli virüsler SLE açısından olası tetikleyici olarak araştırılmıştır. Epstein-Barr virüsü (EBV) ile ilgili araştırmalar en çarpıcı sonuca sahip olanlardır. SLE hastalarında EBV antijenlerine yönelik antikorlar daha yüksek seroprevalansta bulunmuştur ve SLE hastalarında EBV viral yükü yine kontrollere göre daha yüksek olarak saptanmıştır.^{30,31} EBV'nin B lenfositler ile etkileşime geçerek IFN-alfa salınımını ve plazmositik dendritik hücrelerin çoğalmasını arttırdığı, artmış IFN-alfa salınımının ise SLE gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.³²

4.1.2.4. İmmünolojik Faktörler

Sistemik lupus eritematozus immün regülasyonda bozulma ile giden bir hastalıktır. Apoptotik hücrelerden salınan nükleer antijenler dendritik hücreler tarafından T lenfositlere sunulur. Böylece T lenfositler aktive olur. Aktive olan T lenfositler ise B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşümünü sağlar. Otoreaktif B plazmasitlerden self-antijenlere karşı otoantikorlar gelişir. Daha sonra bu antijen ve antikorlar immün kompleksler oluşturarak organ ve dokularda birikir.^{2,16,33}

SLE'de apoptotik hücrelerin, immün komplekslerin ve nekrotik hücre kalıntılarının fagositozu da bozuktur. Bu nedenle otoantijenler ve immünkompleksler temizlenemez.³⁴⁻³⁶

Toll-like reseptörler (TLR) hücre membranında ve endozomlarda bulunan ve nükleik asitleri tanıyan reseptörlerdir. Otoreaktif T ve B lenfositler TLR ile etkileşime girdikten sonra patolojik hale gelebilirler. TLR'ler ayrıca antijen sunucu hücreleri de aktive ederek otoantijen sunumunu uyarabilirler.³³

Aktive dentritik hücrelerden interferon-alfa (IFN-alfa), maktofajlardan ise IL-12 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa) gibi inflamatuvar sitokinler salınır. IFN-alfanın SLE patogeneğinde önemli bir yere sahip olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır. Hastaların %50'sinde IFN-alfa ilişkili genlerin artmış ekspresyonu vardır ve bu durum "interferon alfa imzası" olarak adlandırılmaktadır.⁹

SLE'de oluşan antikorların çeşidine göre hastalığın klinik bulguları da değişiklik gösterebilir. Eritrosit yüzey antijenlerine karşı otoantikör gelişen bir hastada hemolitik anemi görülürken anti fosfolipid otoantikörleri pozitif bir hastada tromboz gelişebilir. Yapılan çalışmalarda SLE ilişkili otoantikörlerin hastalık tanısından yıllar önce pozitifleştiği belirlenmiştir.³⁷ Ancak otoantikör varlığı SLE için kesin tanı koydurmaz ve SLE ilişkili otoantikörler sağlıklı kişilerde de saptanmıştır.³⁸

4.1.3. Klinik Özellikler

Sistemik lupus eritematozus tanı anında birden fazla organ ve dokuyu tutabilir ya da tek bir organ üzerinden başlayarak hastalık seyri sırasında diğer doku ve organlara yayılabilir. Hastalığın şiddeti hafif, orta ya da ağır olabilir. SLE atak ve remisyon dönemleri ile giden bir hastalıktır. Çalışmalar hastaların %85'inin tedavi altında aktif hastalığa sahip olduğunu ya da yılda en az bir ya da daha fazla atak geçirdiğini göstermektedir. Kalıcı komplet remisyon nadirdir.²

Halsizlik, ateş, kilo kaybı gibi konstitüsyonel bulgular SLE'nin en sık görülen manifestasyonlarıdır (Tablo 4.1.2). Bu bulguların hiçbirisi hastalığa spesifik değildir; enfeksiyon, ilaç reaksiyonu ve malignite gibi durumlar ayırıcı tanıda yer alır.

Tablo 4.1.2. SLE'nin klinik manifestasyonları ve hastalık süresi boyunca prevalansları²

MANİFESTASYON	PREVELANS
Sistemik: Halsizlik, iştahsızlık, ateş, anoreksi, kilo kaybı	%95
İskelet-Kas Sistemi	%95
Artralji/Myalji	%95
Non eroziv poliartrit	%60
El deformitesi	%10
Myopati/myozit	%25 / %5
Osteonekroz	%15
Cilt	%80
Fotosensitivite	%70
Malar raş	%50
Oral ülser	%40
Alopesi	%40
Diskoid raş	%20
Vaskülitik raş	%20
Diğer	%15
Hematolojik	%85
Anemi (kronik hastalık)	%70
Lökopeni (<4000/mm ³)	%65
Lenfopeni (<1500/mm ³)	%50
Trombositopeni (<100,000/mm ³)	%15
Lenfadenopati	%15
Splenomegali	%15
Hemolitik anemi	%10
Nörolojik	%60
Kognitif bozukluk	%50
Duygudurum bozuklukları	%40
Depresyon	%25
Baş ağrısı	%25
Nöbet	%20
Mono/Polinöropati	%25
İnme, GİA	%10

Akut konfüzyonel durum ya da hareket bozukluğu	%2-5
Aseptik menenjit, myelopati	<%1
Kardiyopulmoner	%60
Plörezi, perikardit, perikardiyal/plevral effüzyon	%30-50
Myokardit, endokardit	%10
Lupus pnömonisi	%10
Koroner arter hastalığı	%10
İnterstisyel fibrozis	%5
Pulmoner hipertansiyon, ARDS, hemoraji	<%5
Küçülen akciğer sendromu	<%5
Renal	%30-50
Proteinüri ≥ 500 mg/24 sa, hücre silendirler	%30-60
Nefrotik sendrom	%25
Son dönem böbrek hastalığı	%5-10
Gastrointestinal	%40
Non spesifik (bulantı, hafif ağrı, diyare)	%30
Artmış karaciğer enzimleri	%40
Vaskülit	%5
Tromboz	%15
Venöz	%10
Arteryel	%5
Oküler	%15
Sikka sendromu	%15
Konjonktivit, episklerit	%10
Vaskülit	%5

*ARDS: Akut respiratuar distres sendromu, GİA: Geçici iskemik atak

4.1.3.1. Cilt Tutulumu

Kutanöz lupus eritematozus akut kutanöz lupus eritematozus (AKLE), subakut kutanöz lupus eritematozus (SKLE) ve kronik kutanöz lupus eritematozus (KKLE) olarak üç alt gruba ayrılır (Tablo 4.1.3).

Malar raş yanakları ve burun sırtını içeren eritematöz bir lezyondur. Tipik olarak nazolabial sulkus korunmuştur.³⁹ Malar raş güneş maruziyeti ile tetiklenebilir. Fotosensitivite Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından güneş ışığına karşı olağandışı bir tepki ile oluşan döküntü olarak tanımlanmıştır.⁹

SKLE lezyonlarının tüm lupus cilt lezyonları içinde en fotosensitif olanlardır.⁹ SKLE lezyonları ile HLA-DR3, anti-Ro otoantikörleri ve TNF-alfa gen polimorfizmi arasında yakın ilişki vardır.^{40,41} SKLE lezyonu olan hastaların %80'den fazlasında anti-Ro/SS-A otoantikörleri pozitif saptanmıştır.^{42,43}

Diskoid lupus eritematozus (DLE), KKLE'nin en sık görülen formudur. Boyutları değişebilen, disk şekilli, kabarık, eritematöz lezyonlar ile karakterizedir. En sık olarak saçlı deri, yüz ve boyunda görülür.⁹ İyileşirken skar bırakır. DLE kadınlarda daha sık olarak görülür (K:E = 3:1).⁴⁴ Tüm SLE hastalarının %15-30'unda DLE saptanırken, DLE'si olan kişilerin %5-28'inde takipte SLE gelişir.⁴⁵⁻⁴⁷

Oral ya da nazal ülserler SLE hastalarında sık olarak görülür ve tipik olarak ağrısızdır. DLE lezyonları da mukozada gelişebilir ancak bu lezyonlar ağrılı olması ile ülserlerden ayrılır. Özellikle damakta gelişen ülserler SLE için en spesifik olanlardır.³⁹

Alopesi, yamasal ya da diffüz olarak görülebilir.⁹ Alopesi sıklıkla hastalığın başında görülür, hatta ilk bulgu olabilir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra dökülen saçlar geri çıkar. Skar kalmaz.³⁹

Tablo 4.1.3. Kutanöz lupus eritematozus alt tipleri^{48,49}

Akut Kutanöz Lupus Eritematozus (AKLE)
Lokalize AKLE (malar raş, kelebek raş)
Jeneralize AKLE
Toksik epidermal nekrozis benzeri erüpsiyon
Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus (SKLE)
Annüler SKLE
Papüloskuamöz SKLE
Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus (KKLE)
Lokalize diskoid lupus eritematozus
Jeneralize diskoid lupus eritematozus
Hipertrofik diskoid lupus eritematozus / Verriköz diskoid lupus eritematozus

Mukozal diskoid lupus eritematozus
Lupus pannikülit / lupus profundus
Lupus tumidus
Chillblains lupus eritematozus
Diğer klinik varyantlar
Lupus-likan planus overlap sendromu
Rowell sendromu

4.1.3.2. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Artrit ve artralji SLE hastalarında %90'ın üzerinde görülür ve erken manifestasyonlardan biridir. Artrit genellikle gezici, poliartiküler ve simetriktir. En sık etkilenen eklemler eldeki küçük eklemler, el bilekleri ve diz eklemleridir.⁹ Sabah tutukluğu görülebilir ancak romatoid artrit (RA) kıyasla daha kısadır. SLE artriti genel olarak non eroziv olarak tanımlanır ve deformiteye yol açmadığı söylenir. Ancak hastaların küçük bir kısmında (yaklaşık %10) RA benzeri el deformiteleri (Jaccoud artropatisi) gelişebilir.¹⁶ RA'nın aksine bu deformiteler kolaylıkla redükte edilebilir.^{50,51} El deformiteleri hastalık süresi uzun olan kişilerde, Anti-Ro/SS-A otoantikör pozitifliği olan kişilerde ve steroid tedavisi alanlarda daha sık olarak görülmektedir.^{52,53}

4.1.3.3. Renal Tutulum

Renal tutulum SLE hastalarında %50'ye varan oranlarda görülür, yaklaşık %10 hasta ise son dönem böbrek yetmezliğine ilerler.⁵⁴ Renal tutulum SLE'de morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir.⁵⁵

Lupus nefriti dolaşımdaki immün komplekslerin glomerüllerde birikimine bağlı kompleman ilişkili hasar oluşumu, lökosit infiltrasyonu, prokoagülan faktörlerin aktivasyonu ve çeşitli sitokinlerin salgılanması ile gelişir.⁵⁶

SLE hastalarında renal tutulum sessiz seyredebilir. Bu nedenle hastalara kontrollerde idrar analizi bakılması önerilmektedir. Klinik ya da laboratuvar bulguları lupus nefritine işaret

eden hastalara EULAR/ERA-EDTA (European League Against Rheumatism/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association) kılavuzları tarafından renal biyopsi önerilmektedir.⁵⁷ Renal biyopsi tanıyı kesinleştirmek, hastalık aktivite şiddetini belirlemek ve uygun tedavi planını çizmek açısından değerlidir.

Lupus nefriti için histopatolojik sınıflama ilk olarak 1975'te Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmıştır. 2003 yılında bu sınıflama Uluslararası Nefroloji Derneği ve Renal Patoloji Derneği tarafından revize edilmiştir (Tablo 4.1.4).

Sınıf I ve sınıf II hastaların prognozu iyi iken en sık görülen tip olan sınıf IV LN en kötü prognoza sahiptir.¹⁶ Uygun şekilde tedavi edilmeyen Diffüz LN hastalarında 2 yıl içerisinde son dönem böbrek yetmezliği gelişir.² Sınıf V LN prognozu tek başına sınıf III ve sınıf IV LN'den iyi iken eşlik eden proliferatif LN varlığı prognozu kötüleştirir.⁹

Tablo 4.1.4. Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği 2003 Lupus Nefriti Sınıflaması⁵⁸

Sınıf I	Minimal Mezengiyal Lupus Nefriti Işık mikroskopunda glomerüller normaldir, ancak immünfloresan yöntemi ile mezengial alanda depozitler saptanır.
Sınıf II	Mezengiyal Proliferatif Lupus Nefriti Işık mikroskopunda mezengiyal matrikte genişleme, mezengiyal hiperselülarite ve immün depozitler
Sınıf III	Fokal Proliferatif Lupus Nefriti Glomerüllerin <%50'si etkilenmiştir. Aktif ya da inaktif, fokal, segmental ya da global endokapiller ya da ekstrakapiller glomerülonefrit. Tipik olarak fokal subendotelyal immün depozitler vardır, mezengiyal değişiklikler eşlik edebilir ya da etmeyebilir.
Sınıf IV	Diffüz Proliferatif Lupus Nefriti Glomerüllerin ≥%50'si etkilenmiştir. Aktif ya da inaktif, diffüz, segmental ya da global endokapiller ya da ekstrakapiller glomerülonefrit. Tipik olarak diffüz subendotelyal immün depozitler vardır, mezengiyal değişiklikler eşlik edebilir ya da etmeyebilir.
Sınıf V	Membranöz Lupus Nefriti Global ya da segmental subepitelyal immün depozitler ya da immün depozitlere ait sekel vardır. Mezengiyal değişiklikler eşlik edebilir ya da etmeyebilir.
Sınıf VI	İleri Sklerozе Lupus Nefriti Glomerüllerin ≥%90'ı global sklerozedir.

4.1.3.4. Nöropsikiyatrik Tutulum

Nöropsikiyatrik SLE tanısı santral, periferik ve otonom sinir sistemine ait sendromlar ile birlikte diğer nedenlerin ekarte edildiği durumlarda psikiyatrik semptomları kapsar.⁵⁹ SLE hastalarında nöropsikiyatrik manifestasyonlar çok çeşitli olarak görülebilir. Bu bulgular hastalığın tanısından önce ortaya çıkabilir ya da hastalık seyri sırasında herhangi bir dönemde gelişebilir.^{60,61} Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) SLE ilişkili 19 nöropsikiyatrik sendromu tanımlamıştır. Bkz. Tablo 4.1.5.

Nöropsikiyatrik SLE gelişimindeki patofizyolojik mekanizmalar çeşitli ve komplekstir. Vaskülopati, tromboza bağlı vasküler oklüzyon ve antikor aracılı hücrel hasar patogeneze yol oynadığı düşünülen yolaklardır.⁶² Yeni ortaya konan veriler otoantikorların nöronal yüzeydeki glutamat reseptörleri ile etkileşerek nöron ölümüne yol açtığını savunmaktadır. Anti-ribozomal P protein otoantikorlarının da nöropsikiyatrik lupus ile ilişkisi gösterilmiştir.¹⁶

Nöropsikiyatrik SLE için kesin tanı koyduracak bir biyobelirteç ya da test yoktur. Bu nedenle detaylı anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Nöropsikiyatrik SLE bir ekartasyon tanısıdır.

Santral sinir sistemi ile ilişkili olaylar periferik sinir sistemi tutulumuna göre daha sık olarak görülür. En sık saptanan semptom kognitif disfonksiyondur (%17-66). Epilepsi, serebrovasküler hastalık, psikoz ve baş ağrısı ise diğer sık semptomlardır.

Tablo 4.1.5. SLE’de görülen nöropsikiyatrik sendromlar⁵⁹

Santral Sinir Sistemi	Periferik Sinir Sistemi
Aseptik menejit	Akut inflamatuvar demyelinizan poliradikülonöropati (Guillain-Barre sendromu)
Serebrovasküler hastalık	Otonomik bozukluk
Demyelinizasyon sendromu	Mononöropati
Baş ağrısı (migren ve benign intrakranyal hipertansiyon dahil)	Myastenia gravis
Hareket bozukluğu (kore)	Kranyal nöropati
Myelopati	Pleksopati
Epilepsi	Polinöropati
Akut konfüzyonel durum	
Anksiyete bozukluğu	
Kognitif disfonksiyon	
Duygudurum bozukluğu	
Psikoz	

4.1.4.5. Hematolojik Tutulum

Hematolojik tutulum SLE hastalarında sık olarak görülür. Tanı anında ya da hastalık sürecinde her üç hücre serisinde sitopeniler görülebilir.

Sistemik lupus eritematozus hastalarında en sık görülen hematolojik manifestasyon anemidir. Anemi SLE’de %50’ye varan oranlarda görülebilir ve multifaktöriyeldir Bkz. Tablo 4.1.6. Lökopeni ikinci sıklıkta görülür, lenfopeni ya da nötropeniye sekonder olabilir. Tanıda immünsüpresif ilaç kullanımını ve enfeksiyonları ekarte etmek gerekir. Trombositopeni daha nadiren görülür. İzole hafif trombositopeni AFAS ilişkili olabilir. Ağır trombositopenilerde kanama riski vardır ve acil tedavi gerekir. İlk basamak tedavi yüksek doz steroidlerdir. Dirençli hastalarda ya da hızlı trombosit artışı gereken durumlarda İVİG kullanılabilir. Anti CD20 monoklonal antikoru Rituksimab dirençli vakalarda bir diğer tedavi alternatifidir.⁶³

Tablo 4.1.6. SLE hastalarında anemi nedenleri⁶³⁻⁶⁶

Kronik hastalık anemisi
Demir eksikliği anemisi
İlaçlar (siklofosamid, hidroksiklorokin, mofetil mikofenolat, NSAİİ vb.)
Otoimmün hemolitik anemi
Kemik iliğindeki hematopoetik hücrelerin otoimmün yıkımı
Hipersplenizm
Kronik böbrek hastalığı ilişkili
Aplastik anemi

*NSAİİ: Non steroid antiinflatuar ilaçlar

4.1.4.5. Kardiyovasküler Tutulum

Sistemik lupus eritematozus hastalarında kardiyovasküler tutulum çeşitleri kapak hastalıkları, perikardiyal hastalık, myokardiyal disfonksiyon ve koroner kalp hastalığı olarak gruplandırılabilir.⁶⁷

Perikardit en sık görülen kardiyovasküler manifestasyondur.² Asemptomatik olabilir, genellikle perikardiyal effüzyon az miktardadır ve hemodinamik bozukluğa yol açmaz.⁹ Ekokardiyografi çalışmalarında SLE hastalarında %11-54 arası değişen oranlarda perikardiyal

patoloji saptanmıştır.⁶⁸ Tedavide tamponad varlığında perikardiyosentez uygulanırken, hemodinamisi bozulmamış vakalarda kolşisin, NSAİİ ve steroidlerden yararlanılır.

Sistemik lupus eritematozusda valvüler hastalık non spesifik kapak kalınlaşması ya da atipik verrüköz endokardit (Libman-Sacks endokarditi) olarak görülebilir. SLE hastalarında yapılan otopsilerde anatomik lezyonlar %15-75 oranında saptansa da klinik olarak anlamlı kapak hastalığı çok daha nadir görülür (%1-18).^{16,68} Mitral ve aort kapakları daha sık olarak etkilenir.

Sistemik lupus eritematozus hastalarında koroner arter hastalığı prevalansı %6-10 arasındadır.⁶⁹⁻⁷¹ SLE hastalarında koroner arter hastalığı riski kontrol gruplarına göre 4-8 kat artmıştır, genç kadın hastalarda ise miyokard infarktüs riski 50 kat artmış olarak bulunmuştur.⁷¹ Hastalarda gerçek koroner vaskülit çok nadirdir. Artmış risk SLE’de ateroskleroz gelişiminin artmış olması ile ilişkilidir. Tanaka ve arkadaşlarının 0-40 yaş arası 2856 bağ doku hastasında yürüttüğü post-mortem incelemede ateroskleroz indeksi diğer bağ doku hastalarında yaşla birlikte artış gösterirken SLE hastalarında ikinci dekatta en yüksek değerde bulunmuştur.⁷²

4.1.3.7. Pulmoner Tutulum

Sistemik lupus eritematozusda pulmoner tutulum akciğer parankimi, plevra ya da vasküler yapılar ile ilişkili olabilir. Bkz Tablo 4.1.7. Otopsi serilerinde pleural hastalık %93’e varan oranlarda gösterilmiştir.⁷³ Plevral tutulumda plöretik göğüs ağrısı vardır, pleural effüzyon eşlik edebilir ya da etmeyebilir. Plevral effüzyon hastalık seyri boyunca hastaların %50’sinde görülür. Genellikle az miktardadır, %50 olarak bilateralidir. Plevra sıvısı eksuda vasfındadır ve biyokimyada laktat dehidrogenaz yüksektir.⁷⁴

Lupus pnömonisi ateş, öksürük ve pulmoner infiltratlar ile karakterizedir. Enfeksiyöz olaylardan ayırt edilerek acilen tedavi edilmesi gerekir. Mortalitesi yüksektir.

İntestisyel akciğer hastalığı nadiren görülür, yüksek çözünürlüklü toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tanıda yardımcıdır. Restriktif patern izlenir.

Diffüz alveolar hemaoraji nadir ve mortal bir manifestasyondur. Öksürük, hemoptizi ve dispne ile prezente olur.

Tablo 4.1.7. SLE pulmoner tutulum⁷⁵

Plevral tutulum	Plevrit Pulmoner effüzyon
Parankim hastalığı	Akut lupus pnömonisi Akut respiratuar distres sendromu Diffüz alveolar hemoraji Kronik interstisyel pnömonit Küçülen akciğer sendromu
Vasküler tutulum	Akut reverzibl hipoksemi Pulmoner emboli Pulmoner hipertansiyon
Hava yolu hastalığı	Obstrüktif akciğer hastalığı Üst hava yolu hastalığı

4.1.4. Tanı Kriterleri

Sistemik lupus eritematozus tanı kriterleri ilk defa 1971’de Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından ortaya konulmuştur.⁷⁶ Kriterlerin oluşturulmasındaki orijinal amaç hastalığın sınıflandırılması olmakla beraber, bu kriterler yaygın olarak tanı koymak amaçlı kullanılmıştır. Ancak 1971 kriterleri erken evredeki hastalara tanı koymakta yetersiz kalmıştır. Bu nedenle SLE tanı kriterleri 1982’de revize edilmiştir. Yeni kriterlerde kutanöz bulgular azalırken renal tutulum için proteinüri sınırı 0,5 gr/güne indirilmiştir. Yeni kriterlerin sensitivite ve spesifitesi 1971 kriterlerinden daha yüksek bulunmuştur.⁷⁷

Antifosfolipid antikorların SLE ile olan ilişkisi gösterildikten sonra 1997’de Pietta ve arkadaşları bu bilgiler ışığında SLE tanı kriterlerinin revize edilmesi gerektiğine karar verdi. 1997 kriterleri ile birlikte antifosfolipid otoantikor pozitifliği de bir SLE tanı kriteri halini aldı.

2012 yılında Uluslararası Sistemik Lupus İş Birliği Klinikleri (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) grubu ACR 1997 kriterlerini revize ederek yeni tanı kriterleri yayınladılar.⁷⁸ Mevcut kriterler ACR-97 kriterlerine göre daha detaylı hale getirildi ve en önemli değişiklik olarak ANA ya da anti-dsDNA pozitifliğinin eşlik ettiği biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefriti yeni bir tanı kriteri olarak sunuldu. Yapılan çalışmalarda SLICC

2012 kriterlerinin ACR-97 kriterlerine göre erken evre ya da hafif seyirli hastalarda daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir.⁷⁹

Tablo 4.1.8. Yıllar içinde değişen SLE tanı kriterleri⁸⁰

	1982 ACR	1997 ACR	2012 SLICC	2019 EULAR**
Kutanöz manifestasyon	Malar raş DLE Fotosensitivite Oral ülser	Malar raş Diskoid raş Fotosensitivite Oral ülser	AKLE/SKLE KKLE Oral ülser Alopesi (skar bırakmayan)	AKLE SKLE ya da DLE Oral ülser Alopesi (skar bırakmayan)
Eklem	≥2 perferik eklemde ağrı, hassasiyet ya da şişlik ile karakterize non eroziv artrit	≥2 perferik eklemde ağrı, hassasiyet ya da şişlik ile karakterize non eroziv artrit	≥2 perferik eklemde ağrı, hassasiyet, şişlik ya da ≥30 dk sabah tutukluğu ile karakterize sinovit	≥2 eklemde şişlik ya da effüzyonla birlikte sinovit ya da ≥2 eklemde ağrı ve ≥30 dk sabah tutukluğu
Serozit	Serozit (herhangi biri ile): plevrit, perikardit	Serozit (herhangi biri ile): plevral frotman, plevral effüzyon bulgusu, perikardit, EKG bulgusu	Serozit (herhangi biri ile): plevrit, >1 gün tipik plöretik ağrı, frotman, hikaye, plevral sıvı bulgusu, perikardit, >1 gün tipik perikardiyal ağrı, perikardiyal effüzyon EKG bulgusu	Görüntüleme yöntemi ile (usg, BT, x-ray, MRG) tespit edilmiş plevral ya da perikardiyal effüzyon ya da her ikisi birlikte
Renal tutulum	Renal bozukluk (herhangi biri ile): Proteinüri >0,5gr/gün Hücrel silindirler	Renal bozukluk (herhangi biri ile): Proteinüri >0,5gr/gün Hücrel silindirler	Renal bozukluk (herhangi biri ile): idrar protein/kreatinin oranı ya da ısrar protein konsantrasyonu >0,5gr/24 saat Eritrosit silindirleri Biyopsi	Renal bozukluk (herhangi biri ile): Proteinüri >0,5gr/gün, Renal biyopsi sınıf II ya da V lupus nefriti, Renal biyopsi sınıf III ya da IV lupus nefriti
Hematolojik tutulum	Hematolojik bozukluk (herhangi biri ile): hemolitik anemi, lökopeni (<4000/mm ³), trombositopeni (<100,000/mm ³)	Hematolojik bozukluk (herhangi biri ile): hemolitik anemi ve artmış retikülositoz, ≥2 ölçümde lökopeni (<4000/mm ³), 2 ölçümde lenfopeni (<1500/mm ³), trombositopeni (<100,000/mm ³)	Hemolitik anemi Lökopeni ya da lenfopeni (<4000/mm ³ , <1500/mm ³ , en az birer kez birbirinden ayrı olarak) Trombositopeni (<100,000/mm ³) en az bir kez	Hemolitik anemi, Lökopeni (<4000/mm ³), Trombositopeni (<100,000/mm ³)

Nörolojik tutulum	Nörolojik bozukluk: nöbet ya da psikoz (ilişkili metabolik bozukluk ya da ilaç kullanımı olmaksızın)	Nörolojik bozukluk: Nöbet ya da psikoz	Nörolojik bozukluk: Nöbet, psikoz, mononöritis multiplex, myelit, periferik ya da santral myopati, akut konfüzyonel durum (altta yatan diğer nedenler yokken)	Deliryum Psikoz Nöbet
İmmünolojik bulgu	ANA pozitifliği Anti-dsDNA ve anti-Smith pozitifliği ve sifiliz için serolojik testin kronik olarak yanlış pozitif olması	Anti-dsDNA, Anti-Smith ya da antifosfolipin antikor pozitifliği ANA pozitifliği (immünflor esan ya da eşdeğeri bir yöntem ile)	ANA pozitifliği ≥ 2 kez anti-dsDNA pozitifliği (ELISA dışı tetkikler ile) Anti-Smith pozitifliği Antifosfolipid otoantikor pozitifliği (lupus antikoagülan, yabancı pozitif RPR, antikardiyolipin, anti beta-2 glikoprotein-1) Düşük kompleman (C3, C4 ya da CH50) Hemolitik anemi yokken direkt Coombs pozitifliği	ANA pozitifliği (!/80 ya da daha yüksek titrede) Anti-dsDNA pozitifliği, Anti-Smith pozitifliği, Anti kardiyolipin IgG >40 GPL ya da anti beta-2 glikoprotein >40 ünite ya da lupus antikoagülan pozitifliği, Düşük kompleman (C3 ya da C4)
Tanı	4 ya da daha fazla kriter mevcut	4 ya da daha fazla kriter mevcut	4 ya da daha fazla kriter mevcut (en az biri klinik ve biri immünolojik olmak üzere)	ANA pozitifliği ile birlikte diğer kriterlerden ≥ 10 puan almak

*ACR: Amerikan Romatoloji Koleji, SLICC: Uluslararası Sistemik Lupus İş Birliği Klinikleri, DLE: Diskoid lupus eritematozus, AKLE: Akut kutanöz lupus eritematozus, SKLE: Subakut kutanöz lupus eritematozus, KKLE: Kronik kutanöz lupus eritematozus, EKG: Elektrokardiyogram, LE hücresi: Lupus eritematozus hücresi, ANA: Anti nükleer antijen, Anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA, Anti-Smith: Anti-Smith, RPR: Rapid plasma reagin, C3: kompleman 3, C4: kompleman 4, CH50: %50 hemolitik kompleman aktivitesi

**EULAR 2019 ateşi de bir SLE tanı kriteri olarak kabul etmiştir.

4.1.5. Tedavi

Sistemik lupus eritematozus çoklu sistem tutulumu ile karakterize heterojen bir hastalıktır. Tutulan organ ve dokular, predominant semptomlar, hastalık aktivitesi ve şiddeti, tedavi yanıtı hastadan hastaya farklılık gösterir. Bu nedenle tedavi hastaya özgü olarak planlanmalıdır. SLE hastalarında komplet remisyon nadiren görülmektedir. Tedavide amaç; hastalık ilişkili bulgu ve semptomların ortadan kaldırılması, hastalığa bağlı hasarın önlenmesi, atak sayısının azaltılması, ilaç ilişkili yan etkilerin en aza indirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması olmalıdır.

4.1.5.1. Nonfarmakolojik Tedaviler ve Koruyucu Önlemler

Sistemik lupus eritematozus tedavisinde farmakolojik tedavi ile birlikte yaşam tarzı değişiklikleri ve koruyucu önlemler önemli yer tutmaktadır.

Fotosensitivite tüm SLE hastalarının %75'inde görülmektedir.⁹ UVA ve UVB ışınlarına maruziyet SLE ilişkili cilt lezyonlarının oluşmasına ya da var olan lezyonların şiddetlenmesine neden olabilir.⁸¹ Bu nedenle hastaların güneş ışığından ve diğer UV ışın kaynaklarından (halojen ve floresan ışıklar) kaçınmaları önerilir. Ayrıca tüm hastalara 30 SPF ve üzerinde güneş koruma günlük olarak önerilmektedir. Güneş koruma güneş ışığı maruziyetinden 30-60 dk önce uygulanmalı ve her 4-6 saatte bir yenilenmelidir.^{9,82}

Sigara kullanımının SLE hastalık aktivitesini arttırdığına ilişkin yayınlar mevcuttur.^{83,84} Ayrıca SLE hastalarında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski normal popülasyona göre artmıştır.^{85,86} Sigara kullanımı bu riski daha da arttırmaktadır. Tüm SLE hastalarına sigarayı bırakmaları önerilmektedir.

Sistemik lupus eritematozus hastaları için önerilen özel bir diyet yoktur. Burada yaklaşım dengeli bir diyet programı ve eşlik edebilecek diğer hastalıkların (ASKH, KBH, osteoporoz) dikkate alınması olmalıdır.

Kas kaybı, kemik demineralizasyonu ve bunlara bağlı halsizlik, yorgunluk semptomlarının engellenmesi için hastalara izometrik egzersizler önerilmektedir.^{87,88}

Sistemik lupus eritematozus hastalarında malignite riski sağlıklı popülasyona göre artmıştır.⁸⁹ Bu nedenle yaşa uygun malignite taramalarının yapılması önem arz etmektedir. Ek olarak SLE tanılı kadın hastalarda servikal kanser için yıllık tarama yapılması önerilmektedir.⁹

Sistemik lupus eritematozus hastaları için önerilen aşılar programı Tablo 4.1.9'da yer almaktadır. İmmünsüpresif tedavi alacak hastaların tedavi öncesi aşılanması önerilmektedir.

Tablo 4.1.9. SLE hastalarında aşılar önerileri⁹⁰⁻⁹³

Pnömonokok (PCV13 ve PPSV23)	Daha önce aşılanmamış tüm hastalara önerilir.
İnfluenza	Tüm hastalara yıllık önerilir.
Hepatit A	Daha önce aşılanmamış riskli hastalara önerilir.
Hepatit B	Daha önce aşılanmamış riskli hastalara önerilir.
Meningokok	Daha önce aşılanmamış riskli hastalara önerilir. Ecilizumab tedavisi alan hastalara ve dalak fonksiyonları bozuk hastalara önerilir.
Haemophilus influenzae	Daha önce aşılanmamış riskli hastalara önerilir. Dalak fonksiyonları bozuk hastalara önerilir.
Human Papilloma Virus	Daha önce aşılanmamış riskli hastalara önerilir.
Tetanoz, difteri, boğmaca (Tdap) ya da tetanoz, difteri (Td)	Tüm hastalara önerilir.
Rekombinant suçiçeği aşısı	İmmünsüpresif tedavi öncesi önerilir.
Suçiçeği canlı aşı	İmmünsüpresif tedavi öncesi önerilir.
Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR)	Daha önce aşılanmamış ya da aşılanmasına rağmen kızamık IgG seronegatif kişilere immünsüpresif tedavi öncesi önerilir. İmmünsüpresif tedavi alan hastalara kontraendikedir.
Sarı humma	Endemik bölgede yaşayan ya da endemik bölgeye seyahat edecek hastalara immünsüpresyon öncesi önerilir. İmmünsüpresif tedavi alan hastalara kontraendikedir.
Covid-19	Tüm hastalara önerilir.

4.1.5.2. Farmakolojik Tedaviler

4.1.5.2.1. Antimalaryaller

Klorokin ve hidroksiklorokin SLE tedavisinde kullanılan antimalaryal ilaçlardır. Antimalaryal ilaç tedavisi, tüm SLE hastalarına (kontraendike durum olmamak koşulu ile) hastalık aktivitesinden ve tutulum tipinden bağımsız olarak önerilmektedir. Antimalaryal ilaçlar SLE’de konsitüsyonel semptomlar, kas iskelet sistemi bulguları, mukakutanöz bulgular üzerine etkilidir.^{94,95} Literatürde antimalaryal ilaç tedavisinin SLE hastalarında atak sıklığını azalttığı, organ hasarını önlediği ve mortaliteyi azalttığına yönelik yayınlar vardır.⁹⁵⁻¹⁰⁰ Ayrıca antimalaryal ilaçların anti-trombotik, anti-diyabetik ve anti lipidemik etkileri de bulunmaktadır.^{95,101,102} Yine çalışmalarda hidroksiklorokin SLE hastası gebelerde, gebelik sonlanımları üzerinde olumlu etkisi olduğu ve anti-Ro otoantikörlerine bağlı konjenital kalp bloğu riskini azalttığı gösterilmiştir.^{24,103,104} Hidroksiklorokin kullanımı ile ilgili en önemli yan etki uzun dönem kullanımda doz bağımlı olarak retinopati gelişme riskidir.^{105,106} Bu nedenle Amerikan Oftalmoloji Akademisi hidroksiklorokin tedavisi başlanacak hastalara tedavi öncesinde ve 5 yıl tedaviden sonra yılda bir olarak fundus ve görme alanı muayenesi önermektedir.¹⁰⁷

4.1.5.2.2. Steroidler

Glukokortikoidler SLE tedavisinin temelini oluşturmaktadır. SLE tedavisine 1950’lerde giren steroidler sağkalımı %50’den %92’ye çıkarmışlardır.^{108,109} Oral steroid tedavisi hastalık aktivitesine ve organ tutulumlarına göre düşük (0,1-0,2 mg/kg/gün prednizolon), orta (0,2-0,5 mg/kg/gün) ya da yüksek (0,5-1mg/kg/gün) olarak kullanılabilir. İntravenöz pulse steroid tedavisi ise 1976’da Cathcart tarafından ilk olarak kullanılmış, sonrasında majör organ tutulumu ve kritik hastalığı olan kişilerde tedavinin önemli bir parçası olmuştur.¹¹⁰

Ancak steroid tedavisinin pek çok handikabı bulunmaktadır. Kronik steroid kullanımına bağlı cushingoid yapı, obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, katarakt, sık enfeksiyon, osteoporoz ve osteonekroz görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda kronik steroid kullanımının SLE hastalarında organ hasarına neden olduğu ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.^{111,112} Bu nedenle steroid tedavisi hastalığın kontrol altına alındığı en düşük dozda tutulmalıdır.

4.1.5.2.3. Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Non-steroid antiinflamatuvar ilaç ailesi, içerisinde yirmiden fazla etken maddeyi bulunduran geniş bir gruptur. Etkilerini siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu üzerinden araşidonik asidin prostoglandinlere, prostosikline ve tromboksanlara dönüşmesini engelleyerek gösteririler.¹¹³ SLE tedavisinde steroid dozunu minimize etmek ve ateş, serozit, artrit gibi semptomlara yönelik kullanılırlar.¹¹⁴

4.1.5.2.4. İmmünsüpresif/Sitotoksik Ajanlar

4.1.5.2.4.1. Siklofosfamid

Siklofosfamid çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan alkileyici bir ajandır. Siklofosfamid oral ya da intravenöz olarak uygulanan bir ön-ilaçtır ve karaciğerde aktif formuna dönüşür. SLE tedavisinde siklofosfamid ilk kez 1970'lerin sonlarında Mayo Clinic'te oral olarak kullanılmıştır.¹¹⁵ Pulse siklofosfamid (750-1000 mg/m²) tedavisi ise 1980'lerde kullanıma geçip özellikle proliferatif lupus nefriti başta olmak üzere ağır organ tutulumu ile seyreden SLE hastalarında altın standart tedavi halini almıştır.¹¹⁶

Lupus nefriti hastalarında yapılan Euro-Lupus çalışmasında hastalara 3 gün 1 gr intravenöz metilprednizolon uygulandıktan sonra hastalar iki kola ayrılmıştır. Standart tedavi koluna 6 ay süreyle ayda bir 500-1000 mg/m² siklofosfamid tedavisi verilirken düşük doz tedavi koluna 3 ay boyunca 2 haftada bir olarak 500 mg intravenöz ya da 1-3 mg/g-k/gün olarak oral tedavi verilmiştir. Çalışma sonucunda düşük doz siklofosfamid tedavisinin remisyon sağlamada ve relapsları önlemede konvensiyonel standart doz tedavi kadar etkili olduğu ve yan etki profilinin daha düşük olduğu gösterilmiştir.^{117,118}

Siklofosfamid ilişkili sık rastlanan komplikasyonlar ve toksisiteler myelosupresyon, bulantı-kusma, alopesi ve hemorajik sistittir. Daha nadir olarak pulmoner, kardiyak toksisite ve malignite gelişimi saptanabilir. Ayrıca üreme sistemi üzerinde azospermi ve overyan yetmezlik etkiler, mevcuttur.¹¹⁹ Bu nedenle hastalarda tedavi öncesi fertilitiyi koruma amaçlı sperm bankası, kriyoprezervasyon gibi yöntemler kullanılabilir.¹²⁰

4.1.5.2.4.2. Azatioprin

Azatioprin, steroidden koruyucu ajan olarak kullanılan bir pürin antimetabolitidir. Azatioprin SLE’de genellikle steroidden koruyucu ajan olarak kullanılmaktadır. Daha nadiren ise LN ve nörolojik tutulum hastalarında indüksiyon ve idame tedavisi için kullanılır.^{118,121} SLE için kullanım dozu 1-2,5 mg/kg/gündür.

Azatioprin ilişkili sık görülen yan etki gastrointestinal intoleranstır. Daha nadir olarak ise kemik iliği süpresyonu, hepatotoksisite ve artmış enfeksiyon riski görülebilir. Tiopurin metiltransferaz eksikliği olan hastalarda ciddi pansitopeni gelişebilir.

4.1.5.2.4.3. Metotreksat

Metotreksat DNA sentezini, onarımını ve hücre içi replikasyonunu engelleyen bir folat antimetabolitidir. SLE tedavisinde metotreksat kullanımına dair veriler kısıtlıdır. Daha sık olarak cilt ve eklem bulguları için kullanılmaktadır. SLE’de kullanım dozu 7,5-25mg/haftadır.¹²²⁻¹²⁵ 2014 yılında yapılan 3 randomize kontrollü çalışma ve 6 kohort çalışmasını içeren bir derlemede metotreksat kullanan SLE hastalarında SLEDAI (Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi) skorları ve kullanılan steroid dozları daha düşük bulunmuştur.¹²⁶

Metotreksat ilişkili yan etkiler gastrointestinal intolerans, hepatotoksisite ve kemik iliği süpresyonudur.

4.1.5.2.4.4. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil, inozin monofosfat dehidrogenaz enziminin (IMPDH) inhibitörüdür ve T ve B lenfositler üzerinde sitotoksik etkisi vardır. Sitotoksik etkisi siklofosfamide göre daha selektiftir. MMF’in SLE tedavisinde kullanılmaya başlaması 1990’ların sonlarına dayanır. Daha sonra ise özellikle LN tedavisinde indüksiyon ve idame tedavilerinde etkinliğini gösteren pek çok çalışma yapılmıştır.¹²⁷⁻¹³⁰ MMF ayrıca azatioprin ve metotreksat gibi steroidden koruyucu bir ajan olarak da kullanılabilir.¹³¹

Mikofenolat mofetil ilişkili yan etkiler: gastrointestinal intolerans, hepatotoksisite ve anemidir. Ayrıca teratojenik etkisi nedeniyle gebelikte kullanımı kontraendikedir.

4.1.5.2.4.5. Siklosporin-A

Siklosporin-A (CSA), bir kalsinörin inhinitörüdür. IL-2 üretimini ve salınımını inhibe eder ve buna bağlı olarak IL-2 ilişkili T lenfosit aktivasyonunu da inhibe etmiş olur. Siklosporin-A membranöz nefropati de dahil olmak üzere LN hastalarında etkilidir.^{132,133} Ancak her zaman iyi tolere edilmez; nefrotoksisite, hipertansiyon, hipertrikoz, gingival hipertrofi ve tremor gibi yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır.¹³⁴

4.1.5.2.4.6. İntravenöz İmmünglobulin

İntravenöz immünglobulin (İVİG), SLE ilişkili trombositopeni ve hemolitik anemi tedavisinde kullanılmaktadır.^{135,136} Ardışık 2 gün 1-2 gr/kg/gün ya da 5 gün boyunca 0,4 gr/kg/gün olarak kullanılır. İVİG diğer immünsüpresif tedavilere göre daha az yan etkiye sahiptir. Enfeksiyon riskini arttırmaz ve gebelerde güvenle kullanılabilir. Olumsuz yönleri ise pahalı bir tedavi olması ve hematolojik tutulum dışında etkisinin kısıtlı olmasıdır.

4.2. OSTEONEKROZ

Osteonekroz, travmatik ya da non travmatik bir nedenle kemiğe giden kan akımının bozulması ve buna bağlı kemik ölümü ile karakterizedir.¹³⁷ Osteonekroz literatürde avasküler nekroz, aseptik nekroz, subkondral avasküler nekroz, iskemik nekroz ve osteokondritis dissekans olarak da adlandırılmaktadır.

Osteonekrozun dünya genelinde prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. ABD’de her yıl 10,000-20,000 yeni ON hastası tanı almaktadır ve ON hastaları total kalça replasmanı yapılan hastaların %10’unu oluşturmaktadır.^{137,138} ON hastalarında kadın erkek oranı altta yatan nedene göre değişmektedir; örneğin alkol ilişkili osteonekroz erkeklerde daha sık görülürken SLE ilişkili osteonekroz kadınlarda daha sık görülmektedir. ON hastalarının %75’ini 30-60 yaş

arası kişiler oluşturmaktadır.¹³⁹ ON en sık olarak kalça eklemünde (femur başı) görülür, ancak diğer eklemler de etkilenebilir (omuz, diz, ayak bileği vb.).¹⁴⁰

Osteonekroz etiyopatogenezi günümüzde hala tartışılmaktadır. Ortak kanaat kemiğe giden kan akımının bozulması ile iskemi gelişimidir.^{141,142} Günümüzde pek çok uzmanın görüşü ON patogenezinin multifaktöriyel olduğu yönündedir.^{137,142,143} Kenzora'nın kümülatif stres teorisine göre birden fazla stres faktörü ile karşılaşan osteositler kronik hasara bağlı iyileşme yeteneklerini kaybederler ve ölürlür.¹⁴⁴

Osteonekroz hastalarında erken tanı kemikte geri döndürülemez hasar ve çökme gelişimini engelleyebilir ve bu hastaları eklem replasmanından koruyabilir. Ancak pek çok hasta ileri evrede tanı almaktadır. ON'da en sık semptom ağırlık taşıyan eklemlerde hareketle artan ağrıdır. Hastaların bir kısmı, özellikle de erken evrede asemptomatik olabilir. Non travmatik femur başı osteonekrozunda ağrı başlangıçta hemen hemen her zaman tek taraflı iken %55 hastada 2 yıl içerisinde bilateral tutulum gelişir. Eklem hareket açıklığı hastalığın başlangıcında normaldir, ancak ağrıya bağlı olarak kısıtlılık gelişebilir.¹⁴⁰

Tanıda geçmiş yıllarda basit radyografi ve radyonüklid kemik sintigrafisi kullanılırken günümüzde hem semptomatik hem de asemptomatik hastalarda altın standart manyetik rezonans görüntülemidir (MRG).^{145,146} ON için semptomlara ve radyolojik bulgulara dayanarak çeşitli evreleme sistemleri geliştirilmiştir.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ Literatürde en yaygın kullanılan Ficat ve Arlet sınıflamasıdır, ancak popüler kullanımına karşın bu sınıflamanın gözlemci-içi ve gözlemciler arası güvenilirliği düşüktür. 2019 yılında geliştirilen ARCO (Association Research Circulation Osseous) Sınıflaması bu eksikleri gidermeyi amaçlamıştır.

Tablo 4.2.1. Osteonekroz evreleme sistemleri^{147,149}

Evre	ARCO Sınıflaması	Ficat ve Arlet Sınıflaması
0		Radyolojik bulgu yok
I	Radyografi normal, MRG'de bulgu var.	Hafif radyolojik bulgular
II	Skleroz, osteoliz ya da fokal osteoporoza ait radyolojik bulgular (hilal bulgusu yok)	IIA Hilal bulgusu yok IIB Hilal bulgusu var ancak düzleşme yok.
III	Radyografi ya da BT'de subkondral kırık, nekrotik kısımda kırık ve/veya femur başında düzleşme IIIA Femur başında çöküş ≤ 2 mm IIIB Femur başında çöküş >2 mm	Femur başında düzleşme ya da subkondral çökme
IV	Osteoartrit, eklem aralığında daralma ya da asetabulumda dejenerasyon bulgusu	Artiküler çökmenin eşlik ettiği osteoartrit

*ARCO: Association Research Circulation Osseous BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Osteonekrozda tedavi hastalığın evresine, lokalizasyonuna, hastanın yaşına ve performansına göre değişiklik gösterir. Tedavi büyük ölçüde palyatiftir ve mevcut patolojiyi geri döndüremez.¹⁵⁰⁻¹⁵² Erken evre hastalarda tedavide ağrı palyasyonu ve ekleme yük bindiren aktivitelerin kısıtlanması gibi konservatif tedaviler tercih edilebilir. Ancak çalışmalarda bu tedavilerin hastalık progresyonunu engellemediği gösterilmiştir.^{151,153} Statin kullanımının kemik iliğindeki adipositleri azaltarak steroid ilişkili ON gelişimini engelleyebileceğine dair teoriler vardır. Ancak 2881 transplant hastasının alındığı bir çalışmada statin alan ve almayan grup arasında ON gelişimi açısından anlamlı fark gösterilememiştir.¹⁵⁴ Enoksaparinin koagülasyona yatkınlığı olan hastalarda ON progresyonunu engelleyebileceğine dair küçük çalışmalar vardır.¹⁵⁵ Bir prostoglandin analogu olan ilioprost, sistemik vazodilatasyon yapar ve platelet agregasyonunu önler. 40 hastanın alındığı bir çalışmada 25 aylık takip süresinde ilioprost tedavisi alan hastalardan hiçbirinin cerrahi ihtiyacı gelişmemiştir.¹⁵⁶ Hiperbarik oksijen tedavisi iskemik kemik alanın oksijenizasyonunu sağlayarak ödemi azaltır, ON hastalarında pozitif etkisi gösterilmiştir.^{157,158} ON tedavisinde bisfosfanatların kullanımı ile ilgili literatürde çelişkili veriler yer almaktadır. 44 hastanın yer aldığı randomize kontrollü bir çalışmada bisfosfanat kullanımının hastalık progresyonunu yavaşlattığı gösterilirken, 65 hastanın yer aldığı çok merkezli çift kör bir çalışmada ise bisfosfanat alan hastalar ve placebo grubu arasında fark gösterilememiştir.^{159,160}

Osteonekrozda cerrahi tedavi seçenekleri kemik greftleme, kor dekompresyon, osteotomi, hemiartropasti ve total eklem protezidir.^{140,161} Bu tedaviler zor ve pahalı işlemlerdir bu nedenle hastaların erken dönemde tanı alarak tedavi edilmesi ve hatta ON gelişimine neden olduğu bilinen risk faktörlerine maruziyetin mümkün olan en az seviyeye indirilmesi elzemdir.

4.3. SLE VE OSTEONEKROZ

Sistemik lupus eritematozus hastalarında semptomatik ON sıklığı %4-15 arası değişmektedir, buna asemptomatik hastalar eklendiğinde oran %52'yi bulabilmektedir. SLE hastalarında ON ilk kez 1960'da Dubois ve Cozen tarafından kayıt altına alınmıştır.¹⁶² SLE hastalarında ON sıklıkla birden fazla eklemde görülür, en sık tutulan eklem ise kalça eklemidir.¹⁶³

Çoğu araştırmacı SLE hastalarında ON gelişiminde steroidlerin rolünü ortaya koymuştur. Ancak bu ilişkinin kümülatif doz, günlük maksimum doz, tedavi süresi ya da uygulama şekli

ile ilişkisine dair çalışmalar devam etmektedir. John Hopkins Üniversitesi'nde yapılan prospektif bir kohort çalışmasında günlük maksimum steroid dozu ON gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.¹⁶⁴ Çeşitli çalışmalarda ise ON gelişen SLE hastalarında kümülatif steroid dozunun ON gelişmeyen gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹⁶⁵ Pulse steroid tedavisi ile ilgili literatürde çelişkili yayınlar yer almaktadır. Bir çalışmada pulse steroid tedavisinin ON gelişim riskini arttırdığı gösterilirken¹⁶⁶ diğer yayınlarda bu veri desteklenmemiştir.^{164,167,168}

Sistemik lupus eritematozus hastalarında çeşitli çalışmalarda farklı klinik özellikler ON gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Sayarlioglu ve ark. yaptığı çalışmada ON gelişen hastalarda oral ülser, plevrit, Raynaud fenomeni, kutanöz vaskülit, lenfadenopati ve Sjögren sendromu daha sık bulunmuştur.¹⁶⁹ Yine başka çalışmalarda Raynaud fenomeni ile artmış ON gelişimi arasında ilişki bulunmuştur.^{163,170} 16 çalışmayı içeren bir meta analizde ise eklem tutulumu, cushingoid vücut yapısı, hipertansiyon, gastrointestinal tutulum, oral ülser, plevrit, renal tutulum, vaskülit, sitotoksik ilaç kullanımı ve steroidlerin ON gelişimine katkıda bulunabileceği söylenmiştir. Yakın zamanda yapılan ve SLE hastalarında ON gelişimini öngören özellikleri inceleyen çalışmalar Tablo 4.3.1'de verilmiştir.

Sistemik lupus eritematozus hastalarında ON gelişiminde birden fazla faktörün rol oynaması olasıdır ve bunları ortaya koymak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu faktörlerin saptanması riskli hastaların belirlenmesini ve yakın takibini sağlayabilir. Böylece ON gelişimi engellenebilir ya da gelişen ON erken evrede saptanarak hastalar tedavi edilebilir. Çünkü kemik kollapsı gerçekleştikten sonraki tek tedavi seçeneği eklem rekonstrüksiyonudur; bu ise zor ve pahalı bir tedavidir.

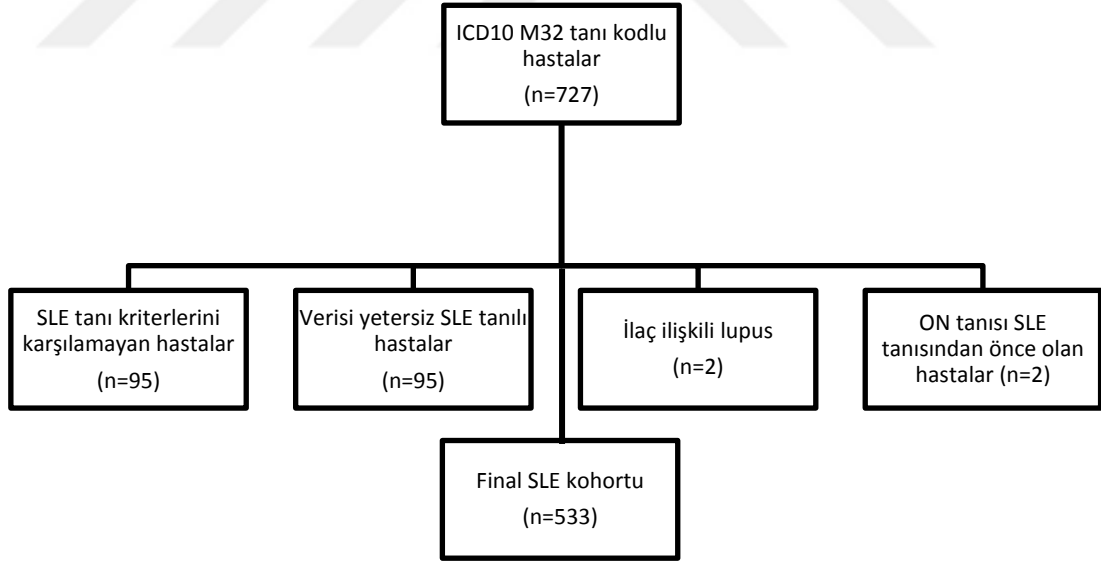
Tablo 4.3.1. Literatürde osteonekroz gelişimi ile ilişkili saptanan faktörler

Yazar	Hasta sayısı	Çok değişkenli analizde anlamlı çıkan prediktörler
Kallas ve ark. (2020)	2602	Günlük maksimum steroid dozu
Yang ve ark. (2015)	617	Majör organ tutulumu (SSS, nefrit), günlük maksimum steroid dozu, glukokortikosteroidler
Mont ve ark. (2015)	744	Glukokortikosteroidler
Joo ve ark. (2015)	25358	Glukokortikosteroidler, immünsüpresifler, antimalaryal ilaçlar ve lipid düşürücü ajanlar
Lee ve ark. (2014)	1051	Cushingoid habitus, siklofosfamid ve azatioprin kullanımı
Kunyakham ve ark. (2012)	736	Hematolojik tutulum, uzun hastalık süresi
Tse SM ve Mok CC (2017)	275	Cushingoid habitus, LDL kolesterol, günlük maksimum steroid dozu, kümülatif steroid dozu
Gladman ve ark. (2018)	1729	Glukokortikosteroidler

5. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda, hastanemizde takipli SLE hastalarındaki ON sıklığının saptanması ve ON gelişimi ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlandı.

Ocak 2010 ile Aralık 2019 tarihleri arasında AÜTF Romatoloji polikliniğine ve kliniğine başvuran, ICD10 (International Classification of Diseases / Uluslararası Hastalık Sınıflandırması) sınıflamasına göre M32 tanı kodu girilmiş 18 yaş ve üzeri 727 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. 95 hasta SLICC 2012 SLE Sınıflama Kriterlerini ¹⁷¹ karşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. 95 hasta takipte yetersiz veriye sahip olması, 2 hasta ise ilaç ilişkili lupus olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Geriye dönük taramalarda 535 hastanın 48'inde ON saptandı. Ancak bu hastalardan ikisinin ON tanısı SLE tanısından önce tespit edilmesi nedeni ile bu 2 hasta da analiz dışı bırakıldı. Final kohort olarak 533 hasta analize dahil edildi. Hasta seçim aşamaları Şekil 1'de gösterilmiştir. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı.



Şekil 1. Final kohort için hasta seçimi

Hastaların anamnez bilgileri, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, aldıkları tedaviler geriye dönük olarak hastane işletim sistemi (Avicenna 2.0) ve hasta dosyaları üzerinden ayrıntılı olarak tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, SLE tanı anındaki yaş, ON tanı anındaki yaş, hastalık süresi, sigara ve alkol kullanımına ait demografik bilgileri kayıt edildi.

Hastaların klinik özellikleri; ateş, mukokutanöz tutulum, serozit, sinovit, lenfadenopati, Raynaud fenomeni, nörolojik tutulum, hematolojik tutulum, renal tutulum, akciğer tutulumu, overlap sendromlar, SLE'ye sekonder antifosfolipid sendromu (AFAS) varlığı açısından incelendi.

Hastaların nörolojik tutulumları ACR 1999 Nöropsikiyatrik SLE vaka tanımlarına ⁵⁹ göre değerlendirildi. Hastaların hematolojik ve renal tutulumları SLICC 2012 sınıflandırma kriterlerine ⁷⁸ göre değerlendirildi. AFAS tanısında 2006 Sydney revize edilmiş Soppo kriterleri ¹⁷² kullanıldı.

Hastaların otoantikör profili açısından ANA pozitifliği, ANA paterni, anti-dsDNA pozitifliği ve titresi, C3-C4 düşüklüğü, anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B, anti-Sm, anti-RNP, lupus antikoagülanı, antikardiyolipin ve anti-beta-2-glikoprotein otoantikör pozitifliği laboratuvar sonuçlarından kayıt edildi.

Hastalarda radyolojik olarak kanıtlı (x-ray, BT ya da MRG) ON varlığı hastane sistemi (Avicenna 2.0) ve dosyalar üzerinden tarandı. ON tanı tarihi, patoloji tespit edilen ilk radyolojik görüntüleme tarihi olarak alındı.

Osteonekroz gelişimi ve steroid kullanımı arasındaki ilişkiyi incelemek için steroid almış olan hastalar ≥ 1 ay süre ile kullandıkları maksimum steroid dozuna göre 5 gruba ayrıldı. Tedavi sürecinde hiç steroid almamış olan hastalar ayrı bir grup olarak değerlendirildi. Pulse steroid tedavisi (3 gün üst üste 500 mg ya da 1 gr iv prednizolon) almış olan hastalar ayrıca kayıt edildi. Hastaların steroid kullanımlarına göre gruplandırılması aşağıdaki şekildedir:

- a) ≥ 60 mg prednizolon ve eşdeğeri steroid kullanan hastalar
- b) ≥ 40 - <60 mg prednizolon ve eşdeğeri steroid kullanan hastalar
- c) ≥ 20 - <40 mg prednizolon ve eşdeğeri steroid kullanan hastalar
- d) $>7,5$ - <20 mg prednizolon ve eşdeğeri steroid kullanan hastalar
- e) $\leq 7,5$ mg prednizolon ve eşdeğeri steroid kullanan hastalar
- f) Steroid tedavisi almamış olan hastalar

Hastaların kullandığı diğer ilaçlar (antimalaryal ilaçlar, immünsüpresif tedaviler, antikoagülan ilaçlar, salisilik asit, antilipidemikler) kayıt edildi.

Hastalar komorbiditeler açısından sorgulandı; hipertansiyon, diabetes mellitus, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, hiperlipidemi varlığı kayıt altına alındı.

Çalışmamızda hasta bazında kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılamadığı için tüm hastalar kronik inflamatuvar hastalık varlığına bağlı olarak orta risk grubuna alınmıştır. Bunun sonucunda LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) düzeyleri 100'ün üzerinde olan hastalar hiperlipidemik olarak tanımlanmıştır.

5.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin analizi SPSS versiyon 26.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Yapılan karşılaştırmalarda $p < 0,05$ olması testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Sürekli değişkenler, normal dağılılan sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma (SS) kullanılarak; normal dağılmayan değişkenler için 25. ve 75. yüzdilik dilimler (Q1-Q3) ile ortanca olarak ifade edildi. Normal dağılılan sayısal değişkenlerin ikili karşılaştırılması için Student-T testi, normal dağılmayan sayısal değişkenlerin ikili karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler mutlak değerler ve frekanslar (yüzde olarak ifade edildi) olarak sunuldu. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi veya Fisher testi kullanıldı. ON gelişimini etkileyebilecek faktörlerin karşılaştırılması ve öngörücü faktörlerin değerlendirilebilmesi için çok değişkenli lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Tek yönlü analizde anlamlı olarak değerlendirilen klinik parametrelerin ham odds oranları (OR), cinsiyet ve yaşa göre düzeltilmiş modelde OR'leri ve cinsiyet, yaş, ON'ye kadar geçen süre veya son takip süresi, immünsüpresif tedavi ve steroid dozlarına göre düzeltilmiş model ile OR'leri belirlendi.

6. BULGULAR

533 SLE tanılı hastanın 472'si kadın (%88,6), 61'i (%11,4) erkekti. Hastaların SLE tanı anındaki ortalama yaşı $34,6 \pm 14,3$ yıl idi. Hastaların SLE tanı yaşı dağılımlarına bakıldığında en geniş hasta grubunu 30 yaş ve altı hastalar oluşturmaktaydı (%43,3). Ortanca hastalık süresi 9,1 (4,4-16,1) yıldır. Hastaların son kontrolde ortalama yaşları $45,6 \pm 14,2$ yıldır. Takipte tüm nedenlere bağlı mortalite oranı %8,8 (47 hasta) idi.

Hastalarda en sık görülen komorbidite %52,6 oranla hiperlipidemiydi, ikinci sırada ise %28,5 ile hipertansiyon yer almaktaydı. Diğer eşlik eden hastalıklar ve hastaların demografik özellikleri Tablo 6.1'de verilmiştir.

Hastaların %38,2'sinin sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Alkol kullanımı olan hastaların oranı ise %3,8 idi.

Tablo 6.1. SLE hastalarının demografik özellikleri

n=533	
Cinsiyet, n (%)	
Kadın, n (%)	472 (%88,6)
Erkek, n (%)	61 (%11,4)
SLE tanı yaşı, ortalama, (SS) (yıl)	34,6 (14,3)
SLE tanı yaşı dağılımı, n (%)	
≤30 yaş	231 (%43,3)
30-39 yaş	124 (%23,3)
≥40 yaş	178 (%33,4)
Eşlik eden hastalıklar, n (%)	
Hipertansiyon, n (%)	152 (%28,5)
Diabetes mellitus, n (%)	49 (%9,2)
Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, n (%)	27 (%5,1)
Hiperlipidemi*, n (%)	234 (%52,6)
Osteoporoz, n (%)	104 (%19,5)
Sigara kullanımı**, n (%)	144 (%38,2)
Alkol kullanımı***, n (%)	14 (%3,8)
Hastalık süresi, ortanca, (Q1-Q3) (yıl)	9,1 (4,4-16,1)
Son takip yaşı, ortalama, (SS) (yıl)	45,6 (14,2)
Ölüm, n (%)	47 (%8,8)

*445 hastanın LDL ve total kolesterol değeri biliniyordu.

**377 hastanın sigara öyküsü biliniyordu.

***371 hastanın alkol öyküsü biliniyordu.

Hastaların klinik özelliklerine bakıldığında, en sık görülen belirti ve bulgular akut kutanöz lupus (%58,7), hematolojik tutulum (%54,4) ve sinovit (%49,7) idi. Akut kutanöz lupusu olan hastalarda en sık görülen bulgu %79,2 oranla fotosensitivite iken ikinci sıklıkla %64,2 oranla malar raş görülmekteydi. Hematolojik tutulumu olan 290 hastanın 125'inde (%23,5) trombositopeni, 109'unda (%20,5) hemolitik anemi vardı. Hastaların diğer klinik özellikleri Tablo 6.2'de verilmiştir.

Tablo 6.2. SLE hastalarının klinik özellikleri

	n=533
Ateş, n (%)	63 (%11,8)
Akut kutanöz lupus, n (%)	313 (%58,7)
Fotosensitivite, n (%)	248 (%46,5)
Malar raş, n (%)	201 (%37,7)
Diğer, n (%)	12 (%2,3)
Kronik kutanöz lupus, n (%)	63 (%11,8)
Alopesi, n (%)	115 (%21,5)
Oral ya da nazal ülser, n (%)	128 (%24,0)
Oral ülser, n (%)	124 (%23,3)
Nazal ülser, n (%)	7 (%1,3)
Sinovit, n (%)	265 (%49,7)
Serozit, n (%)	83 (%15,6)
Plörezi, n (%)	57 (%10,7)
Perikardit, n (%)	44 (%8,3)
Raynaud fenomeni, n (%)	99 (%18,6)
Livedo retikularis, n (%)	16 (%3,0)
Lenfadenopati, n (%)	46 (%8,6)
Renal tutulum, n (%)	201 (%37,7)
Nefrotik proteinüri, n (%)	52 (%12,0)
Son dönem böbrek yetmezliği, n (%)	8 (%1,5)
Hematolojik tutulum, n (%)	290 (%54,4)
Trombositopeni, n (%)	125 (%23,5)
Hemolitik anemi, n (%)	109 (%20,5)
Nörolojik tutulum, n (%)	135 (%25,3)
Sekonder AFAS, n (%)	71 (%13,3)
Gestasyonel komplikasyon, n (%)	32 (%6,0)
Vasküler tromboz, n (%)	55 (%10,3)
Overlap sendrom, n (%)	83 (%15,6)
Sjögren sendromu, n (%)	66 (%12,4)
Romatoid artrit, n (%)	7 (%1,3)

Sekonder AFAS tanısı 71 hastaya (%13,3) konuldu. Bu hastaların 32'sinde (%45,0) gestasyonel komplikasyon, 55 hastada (%77,4) ise vasküler tromboz öyküsü mevcuttu.

Overlap sendrom olan hastaların 66'sında eşlik eden Sjögren sendromu (%79,5), 7 hastada ise romatoid artrit (%8,4) vardı.

Renal tutulum hastaların %37,7'sinde vardı. Renal tutulumu olan hastaların %25,9'unda hastalık seyri sırasında nefrotik düzeyde proteinüri geliştiği saptandı. Renal tutulumu olan hastaların %3,9'unda takip sırasında son dönem böbrek yetmezliği geliştiği saptandı.

Hastaların laboratuvar değerleri tanı anındaki ölçümler ya da eğer tanı anındaki ölçümler mevcut değilse hastanemize ilk başvuruındaki değerler olarak alındı.

533 SLE hastasının 509'unda (%95,9) ANA pozitifliği mevcuttu. anti-dsDNA pozitifliği %64,0 hastada saptandı. Hastanemiz laboratuvarlarında çalışılan anti-dsDNA kiti için normal sınır (0-19,99) IU/ml olup 243 (%46,3) hastada anti-dsDNA normalin üst sınırının iki katından daha yüksek bulundu. Hastaların ortalama anti-dsDNA titresi 34,7 (11,6-103,0) IU/ml olarak hesaplandı.

İmmüno blot yöntemi ile ölçülen diğer otoantikorlar arasında en yüksek oranla pozitiflik saptanan %35,5 oranla anti-Ro/SS-A otoantikorları oldu. SLE'de spesifitesi yüksek olan anti-Sm otoantikorları ise %25,4 hastada pozitif olarak saptandı.

Antifosfolipid otoantikorlar değerlendirilirken en az on iki hafta ara ile iki ölçüm yapılmış olması ve bu ölçümlerde 99 persentilin üzerinde titre saptanması pozitiflik olarak kabul edildi. Hastaların %33,6'sında lupus antikoagülan pozitifliği, %29,8'inde antikardiyolipin otoantikor pozitifliği, %24,6'sında ise antibeta-2 glikoprotein pozitifliği saptandı.

Hastaların %71,7'sinde kompleman düşüklüğü saptandı. C3 düşüklüğü (%64,1), C4 düşüklüğünden (%40,0) daha sıktı.

Tablo 6.3. SLE hastalarının laboratuvar özellikleri

	n=533
ANA pozitifliği, n (%)	509 (%95,5)
Anti-dsDNA pozitifliği, n (%)	336 (%64,0)
>NÜS, n (%)	93 (%17,8)
>2xNÜS, n (%)	243 (%46,3)
Anti-dsDNA titresi, ortalanca, (Q1-Q3)	34,7 (11,6-103,0)
Anti-Sm, n (%)	118 (%25,4)
Anti-RNP, n (%)	103 (%22,2)
Anti-histon, n (%)	73 (%15,7)
Anti-Ro/Anti-SS-A, n (%)	165 (%35,5)
Anti-La/Anti-SS-B, n (%)	50 (%10,8)
Anti-Ro52, n (%)	77 (%16,6)
Anti-nükleozom, n (%)	91 (%29,9)
Anti-ribozomal-P, n (%)	21 (%4,5)
AFA pozitifliği, n (%)	
LA, n (%)	98 (%33,6)
AKA (>99p), n (%)	46 (%10,9)
AB2G (>99p), n (%)	48 (%13,6)
Kompleman düşüklüğü, n (%)	380 (%71,7)
Düşük C3, n (%)	339 (%64,1)
Düşük C4, n (%)	212 (%40,0)
Coombs pozitifliği, n (%)	134(%73,6)
LDL, ortalanca, (Q1-Q3)	102 (77,5-126,5)
TG, ortalanca, (Q1-Q3)	115 (82-171)

ANA: Anti nükleer antijen, Anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA, Anti-Sm: Anti Smith antikor, Anti-RNP: Anti-ribonükleer protein antikor, AFA: Antifosfolipid antikor, LA: lupus antikoagülan, AKA: Antikardiyolipin antikor, AB2G: Anti-beta-2 glikoprotein, C3: kompleman 3, C4: kompleman 4, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, NÜS: normalin üst sınırı, TG: Trigliserit

531 hastanın ANA verisi biliniyordu.

525 hastanın Anti-dsDNA titresi biliniyordu.

465 hastanın immunoblot sonucu biliniyordu.

292 hastanın lupus antikoagülan sonucu biliniyordu.

421 hastanın Anti-kardiyolipin antikor sonucu biliniyordu.

355 hastanın Anti-beta-2 glikoprotein sonucu biliniyordu.

530 hastanın C3 ve C4 düzeyi biliniyordu.

182 hastanın Coombs test sonucu biliniyordu.

445 hastanın LDL ve total kolesterol sonucu biliniyordu

447 hastanın TG sonucu biliniyordu.

Hastaların tedavisinde en sık kullanılan ajanın antimalaryal ilaçlar olduğu görüldü (%97,2). İkinci sırada %92,1 oran ile steroid tedavisi yer aldı. Steroid tedavisi almış olan 497 hastadan 96'sının(%18) pulse steroid tedavisi aldığı görüldü. Steroid tedavisi alan hastalar ≥ 1 ay süre ile kullandıkları maksimum steroid dozuna göre gruplara ayrıldı, dağılım Tablo 6.4'te yer almaktadır.

Hastaların %65,9'unun tedavinin bir döneminde immünsüpresif ajan kullanımına ihtiyacı olduğu görüldü. Tedavide en sık kullanılan immünsüpresif ajan %50,1 oranla azatiyoprindi. İkinci sırada ise mikofenolat mofetil (%26,8) yer almaktaydı. Hastaların tedavisinde yer alan diğer ajanlar Tablo 6.4'te verilmiştir.

Tablo 6.4. SLE hastalarının tedavisinde kullanılan ilaçlar

	n=533
Glukokortikoid kullanımı, n (%)	491 (%92,1)
Pulse steroid, n (%)	96 (%18,0)
Prednizolon dozu, n (%)	
Steroid almayan, n (%)	42 (%7,9)
>0- $\leq 7,5$ mg/gün, n (%)	77 (%14,4)
>7,5- <20 mg/gün, n (%)	114 (%21,4)
≥ 20- <40 mg/gün, n (%)	68 (%12,8)
≥ 40- <60 mg/gün, n (%)	92 (%17,3)
≥ 60 mg/gün, n (%)	140 (%26,3)
Antimalaryal, n (%)	518 (%97,2)
NSAİİ, n (%)	202 (%37,9)
İmmünsüpresif tedavi, n (%)	351 (%65,9)
Siklofosfamid, n (%)	108 (%25,3)
Rituksimab, n (%)	31 (%5,8)
İVİG, n (%)	47 (%8,8)
Azatiyoprin, n (%)	267 (%50,1)
Metotreksat, n (%)	69 (%12,9)
Mikofenolat mofetil, n (%)	143 (%26,8)
Siklosporin-A, n (%)	21 (%3,9)
Asetilsalisilik asit, n (%)	212 (%39,8)
Antikoagülan, n (%)	98 (%18,4)
Statin, n (%)	36 (%6,8)

*Tedavinin herhangi bir döneminde ≥ 1 ay boyunca kullanılan maksimum steroid dozu
NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuar ilaç, İVİG: İntravenöz immünglobulin

Tanıdan sonra ortalanca 9,1 yıl takip sonrasında semptomatik ON, 533 hastanın 46'sında (%8,6) saptandı. ON gelişen hastaların 41'i kadın (%89,1), 5'i (%10,9) erkekti. ON saptanan hastaların SLE tanı yaşı ortalaması $26,8 \pm 11,7$ yıl idi. Bu sonuç ON saptanmayan gruba göre ($35,3 \pm 14,4$) anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0.001$). SLE tanı anından ON gelişimine kadar geçen ortalanca süre 6,0 (3,5-13,1) yıldır. ON tanı anında ortalama hasta yaşı $35,6 \pm 12,4$ idi. ON gelişen grupta hastalık süresi ON gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha uzundu (sırasıyla, 17,2 vs. 8,4 $p < 0,001$). Her iki gruptaki hastaların son takipte ortalama yaşları arasında anlamlı farklılık yoktu. Yine iki grup arasında tüm nedenlere bağlı mortalite oranları benzer olarak saptandı.

Tablo 6.5. ON gelişen ve gelişmeyen grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	ON gelişmeyen grup (n=483, %91,4)	ON grubu (n=46, %8,6)	p değeri
Cinsiyet, n (%)			0,90
Kadın, n (%)	431 (%88,5)	41 (%89,1)	
Erkek, n (%)	56 (%11,5)	5 (%10,9)	
SLE tanı yaşı, ortalama, (SS) (yıl)	35,3 (14,4)	26,8 (11,7)	<0,001
ON tanı yaşı, ortalama, (SS) (yıl)		36 (12,5)	
Hastalık süresi, ortalanca, (Q1-Q3) (yıl)	8,4 (3,8-15,2)	17,2 (12,3-23,4)	<0,001
Son takip yaşı, ortalama, (SS) (yıl)	45,7 (14,4)	44,5 (12,4)	0,58
Ölüm, n (%)	43 (%8,8)	4 (%8,7)	$\geq 0,99$
Sigara kullanımı*, n (%)	126 (%37,3)	18 (%46,2)	0,28
Alkol kullanımı**, n (%)	11 (%3,3)	3 (%7,9)	0,16

*377 hastanın sigara öyküsü biliniyordu.

**371 hastanın alkol öyküsü biliniyordu.

46 ON gelişen hastanın 27'si (%58,7) MRG, 3'ü (%6,5) BT ve 16'sı (%34,8) x-ray ile tanı almıştı. 46 hastanın toplam 85 eklemünde ON saptandı. Hastaların 16'sında (%34,8) tek eklem tutulumu, 24 hastada iki eklem tutulumu (%52,2), 4 hastada üç eklem tutulumu (%8,6) varken 1 hastada 4 eklem (%2,2), bir hastada da 5 eklem tutulumu (%2,2) vardı. En sık tutulan eklem %71,7 oranla kalça eklemiydi. Kalça eklemi tutulumu olan 37 hastanın 23'ünde (%62,2)

bilateral kalça eklemi tutulumu saptandı. Etkilenen diğer eklemler diz, omuz ve ayak bileği eklemleriydi.

Tablo 6.6. ON gelişen eklemlerin dağılımı

ON gelişen toplam eklem sayısı (n=85)	
Kalça eklemi, n (%)	61 (%71,7)
Diz eklemi, n (%)	15 (%17,6)
Omuz eklemi, n (%)	7 (%8,2)
Ayak bileği eklemi, n (%)	3 (%3,5)
Bilateral eklem tutulumu, n=46 (%)	27 (%58,6)
Kalça eklemi, n (%)	23 (%50,0)
Diz eklemi, n (%)	3 (%6,5)
Omuz eklemi, n (%)	2 (%4,3)
≥2 eklem tutulumu*, n=46 (%)	30 (%65,2)

*ON gelişen 46 hasta içerisinde 2 ya da daha fazla eklem tutulumu olan hastaların oranı verilmiştir.

Osteonekroz gelişen ve gelişmeyen grubun klinik özellikleri karşılaştırıldığında ON grubunda ateş görülme sıklığı, ON görülmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla, %21,7 vs. %10,9 p=0,029). Akut kutanöz lupus her iki grupta benzer sıklıkta görülürken alt grup analizlerinde malar raş ON gelişen grupta ON gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha sık bulundu (sırasıyla, %52,2 vs. %36,3 p=0,034). ON grubunda serozit, ON gelişmeyen gruba göre daha sık görüldü (sırasıyla, %26,1 vs. %14,6 p=0,040) ancak alt grup analizlerinde plörezi ve perikardit açısından iki grupta anlamlı farklılık yoktu. Hematolojik tutulum iki grupta benzer oranda izlenirken, alt grup analizlerinde hemolitik anemi ON gelişen grupta gelişmeyen gruba göre daha sık olarak saptandı (sırasıyla, %32,6 vs. %19,3 p=0,032). Sekonder AFAS tanısı alan hasta sayıları arasında iki grupta anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 6.7. ON gelişen ve gelişmeyen grubun klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	ON gelişmeyen grup (n=483, %91,4)	ON grubu (n=46, %8,6)	p değeri
Ateş, n (%)	53 (%10,9)	10 (%21,6)	0,029
Akut kutanöz lupus, n (%)	285 (%58,5)	28 (%60,9)	0,76
Fotosensitivite, n (%)	228 (%46,8)	20 (%43,5)	0,66
Malar raş, n (%)	177 (%36,3)	24 (%52,2)	0,034
Diğer, n (%)	12 (%2,5)	0 (%0)	0,61
Kronik kutanöz lupus, n (%)	56 (%11,5)	7 (%15,2)	0,46
Alopesi, n (%)	105 (%21,6)	10 (%21,7)	0,98
Oral ya da nazal ülser, n (%)	114 (%23,4)	14 (%30,4)	0,29
Oral ülser, n (%)	111 (%22,8)	13 (%28,3)	0,40
Nazal ülser, n (%)	6 (%1,2)	1 (%2,2)	0,47
Sinovit, n (%)	239 (%49,1)	26 (%56,5)	0,33
Serozit, n (%)	71 (%14,6)	12 (%26,1)	0,040
Plörezi, n (%)	49 (%10,1)	8 (%17,4)	0,13
Perikardit, n (%)	38 (%7,8)	6 (%13,0)	0,26
Raynaud fenomeni, n (%)	86 (%17,7)	13 (%28,3)	0,08
Livedo retikülaris, n (%)	15 (%3,1)	1 (%2,1)	≥0,99
Lenfadenopati, n (%)	42 (%8,6)	4 (%8,7)	≥0,99
Renal tutulum, n (%)	171 (%35,1)	30 (%65,2)	<0,001
Nörolojik tutulum, n (%)	121 (%24,8)	14 (%30,4)	0,41
Hematolojik tutulum, n (%)	261 (%53,6)	30 (%65,2)	0,22
Trombositopeni, n (%)	109 (%22,4)	16 (%34,8)	0,06
Hemolitik anemi, n (%)	94 (%19,3)	15 (%32,6)	0,032
Sekonder AFAS, n (%)	68 (%14,0)	3 (%6,5)	0,16
Gestasyonel komplikasyon, n (%)	32 (%6,6)	0 (%0,0)	0,10
Vasküler tromboz, n (%)	52 (%10,7)	3 (%6,5)	0,61
Overlap sendrom , n (%)	74 (%15,2)	19 (%19,6)	0,31
Sjögren sendromu, n (%)	60 (%12,3)	6 (%13)	0,89
Romatoid artrit, n (%)	6 (%1,2)	1 (%2,1)	0,47

Osteonekroz gelişen grupta renal tutulum, ON gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık bulundu (sırasıyla, %65,2 vs. %35,1; $p<0,001$). ON grubunda nefrotik proteinüri görülme sıklığı ON gelişmeyen gruptan daha fazlaydı (sırasıyla, %43,3 vs. %22,8 $p=0,018$).

Osteonekroz gelişen ve gelişmeyen grup ek hastalıklar açısından karşılaştırıldığında, ON gelişen grupta osteoporoz sıklığı ON gelişmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış bulundu (sırasıyla, %39,6 vs %17,7; $p<0,001$). Diğer komorbid faktörler arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 6.8. ON gelişen ve gelişmeyen grupta eşlik eden hastalıkların karşılaştırılması

	ON gelişmeyen grup (n=483, %91,4)	ON grubu (n=46, %8,6)	p değeri
Hipertansiyon, n (%)	137 (%28,1)	15 (%32,6)	0,52
Diabetes mellitus, n (%)	47 (%9,4)	2 (%4,3)	0,30
ASKH, n (%)	24 (%4,9)	3 (%6,5)	0,72
Hiperlipidemi, n (%)	206 (%51,4)	28 (%63,6)	0,12
Osteoporoz, n (%)	86 (%17,7)	19 (%39,6)	<0,001

*ASKH: aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

Osteonekroz gelişen ve gelişmeyen grupların otoantikor profilleri karşılaştırıldığında ANA pozitifliği her iki grupta da benzerdi. Anti-dsDNA pozitifliği ve titreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. ON gelişen ve gelişmeyen grubun immüno blot pozitiflikleri karşılaştırıldığında ON gelişen grupta anti-histon otoantikor pozitifliği ON gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptandı (sırasıyla, %30,8 vs. %14,3, $p=0,007$). Anti-Ro/SS-A otoantikor pozitifliği ise istatistiksel olarak anlamlı orana ulaşmasa da yine ON gelişen grupta daha sık olarak bulundu (sırasıyla, %48,7 vs. %34,3, $p=0,071$).

Osteonekroz gelişen ve gelişmeyen grup karşılaştırıldığında Antifosfolipid otoantikor pozitifliği açısından her 3 grupta da (LA, AKA, AB2G) anlamlı fark saptanmadı. Yine her iki grupta kompleman düşüklüğü (C3 ve/veya C4) benzer sıklıktaydı Bkz. Tablo 6.9.

Tablo 6.9. ON gelişen ve gelişmeyen grubun laboratuvar profillerinin karşılaştırılması

	ON gelişmeyen grup (n=483, %91,4)	ON grubu (n=46, %8,6)	p değeri
ANA pozitifliği, n (%)	465 (%95,5)	44 (%95,7)	≥0,99
Anti-dsDNA pozitifliği, n (%)	303 (%63,2)	33 (%71,7)	0,38
>NÜS, n (%)	82 (%17,1)	11 (%23,9)	
>2xNÜS, n (%)	221 (%46,1)	22 (%47,8)	
Anti-dsDNA titresi, ortanca, (Q1-Q3)	34,0 (11,6-98,2)	38,3 (12,4-129,0)	0,39
Anti-Sm, n (%)	107 (%25,1)	11 (%28,2)	0,67
Anti-RNP, n (%)	91 (%21,4)	12 (%30,8)	0,18
Anti-histon, n (%)	61 (%14,3)	12 (%30,8)	0,007
Anti-Ro/SS-A, n (%)	146 (%34,3)	19 (%48,7)	0,07
Anti-La/SS-B, n (%)	44 (%10,3)	6 (%15,4)	0,29
Anti-Ro52, n (%)	69 (%16,2)	8 (%20,5)	0,49
Anti-nükleozom, n (%)	80 (%18,8)	11 (%28,2)	0,16
Anti-ribozomal-P, n (%)	18 (%4,2)	3 (%7,7)	0,41
AFA pozitifliği, n (%)			
LA, n (%)	91 (%33,7)	7 (%31,8)	0,86
AKA, n (%)	115 (%29,9)	11 (%30,6)	0,93
AB2G, n (%)	85 (%25,8)	3 (%12,0)	0,13
Kompleman düşüklüğü, n (%)	346 (%71,5)	34 (%73,9)	0,73
Düşük C3, n (%)	308 (%63,8)	31 (%67,4)	0,63
Düşük C4, n (%)	194 (%40,1)	18 (%39,1)	0,90
Coombs pozitifliği, n (%)	124 (%75,2)	10 (%62,5)	0,37
LDL, ortanca, (Q1-Q3)	101 (77-124)	110,5 (84,5-132,8)	0,13
TG, ortanca, (Q1-Q3)	115 (82-171)	116 (77,8-180,3)	0,854

ANA: Anti nükleer antijen, Anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA, Anti-Sm: Anti Smith antikor, Anti-RNP: Anti-ribonükleer protein antikor, AFA: Antifosfolipid antikor, LA: lupus antikoagülan, AKA: Antikardiyolipin antikor, AB2G: Anti-beta-2 glikoprotein, C3: kompleman 3, C4: kompleman 4, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, NÜS: Normalin üst sınırı, TG: Trigliserid

531 hastanın ANA verisi biliniyordu.

525 hastanın Anti-dsDNA titresi biliniyordu.

465 hastanın immunoblot sonucu biliniyordu.

292 hastanın lupus antikoagülan sonucu biliniyordu.

421 hastanın Anti-kardiyolipin antikor sonucu biliniyordu.

355 hastanın Anti-beta-2 glikoprotein sonucu biliniyordu.

530 hastanın C3 ve C4 düzeyi biliniyordu.

182 hastanın Coombs test sonucu biliniyordu.

Osteonekroz gelişen 46 hastanın hepsi ON gelişimi öncesinde steroid tedavisi almıştı ve ON grubunda steroid almayan ya da steroid kullanımı $<7,5$ mg/gün prednizolonun altında olan hasta yoktu. ON gelişen ve gelişmeyen grubun steroid tedavi profilleri karşılaştırıldığında osteonekrozu olmayan hastaların takip sürelerinin herhangi bir döneminde veya ON gelişen grupta olay öncesinde steroid kullanımı ON grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde sık olarak bulundu (sırasıyla, %100,0 vs. %92,4, $p=0,040$). ON grubunda en az 1 ay süre ile günlük 60 mg prednizolon ya da eşdeğeri steroid tedavisi alan hasta sayısı 30 (%65,2), en az 1 ay süre ile günlük 40-59 mg prednizolon ya da eşdeğeri steroid tedavisi alan hasta sayısı 10 (%21,7) idi. Aynı şekilde pulse steroid tedavinin ON gelişen grupta, ON gelişmeyen grup ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde daha sık olduğu görüldü (sırasıyla, %52,2 vs. %14,8, $p<0,001$).

İki grup arasında immünsüpresif tedavi ihtiyacı, ON gelişen grupta gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazla saptandı (sırasıyla, %95,7 vs %63,0; $p<0,001$). İmmünsüpresif tedavi alan hastalar alt gruplara bölünerek karşılaştırıldığında en belirgin fark siklofosfamid tedavisi alan grupta görüldü. ON gelişmeyen grupta siklofosfamid kullanımı %16,6 iken, ON grubunda bu oran %58,7 idi ($p<0,001$). Yine ON grubunda siklosporin-A, rituksimab, İVİG, azatiyoprin ve mikofenolat mofetil tedavisi alan hasta sayısı ON gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazla bulundu Bkz. Tablo 6.10.

Antimalaryal, NSAİİ, metotreksat, aspirin, antikoagülan ve statin kullanımları açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 6.10. ON gelişen ve gelişmeyen grup arasında tedavi karakteristiklerinin karşılaştırılması

	ON gelişmeyen grup (n=483, %91,4)	ON grubu (n=46, %8,6)	p değeri
Glukokortikoid kullanımı, n (%)	445 (%91,4)	46 (%100,0)	0,040
Pulse steroid, n (%)	72 (%14,8)	24 (%52,2)	<0,001
Prednizolon dozu*, n (%)			<0,001
Steroid almayan	42 (%8,6)	0 (%0,0)	
>0- ≤7,5 mg/gün	77 (%15,8)	0 (%0,0)	
>7,5- <20 mg/gün	112 (%23,0)	2 (%4,3)	
≥20- <40 mg/gün	64 (%13,1)	4 (%8,7)	
≥40- <60 mg/gün	82 (%16,8)	10 (%21,7)	
≥60 mg/gün	110 (%22,6)	30 (%65,2)	
Antimalaryal, n (%)	473 (%97,1)	45 (%97,8)	≥0,99
NSAİİ, n (%)	179 (%36,8)	23 (%50,0)	0,08
İmmünsüpresif tedavi, n (%)	307 (%63,0)	44 (%95,7)	<0,001
Siklofosfamid, n (%)	81 (%16,6)	28 (%58,7)	<0,001
Rituksimab, n (%)	25 (%5,1)	6 (%13,0)	0,041
İVİG, n (%)	36 (%7,4)	11 (%23,9)	0,001
Azatiyoprin, n (%)	233 (%47,8)	34 (%73,9)	0,001
Metotreksat, n (%)	60 (%12,3)	9 (%19,6)	0,16
Mikofenolat mofetil, n (%)	125 (%25,7)	18 (%39,1)	0,049
Siklosporin-A, n (%)	14 (%2,9)	7 (%15,2)	0,001
Asetilsalisilik asit, n (%)	197 (%40,5)	15 (%32,6)	0,30
Antikoagülan, n (%)	91 (%18,7)	7 (%15,2)	0,56
Statin, n (%)	32 (%6,6)	4 (%8,7)	0,54

*Tedavinin herhangi bir döneminde ≥1 ay boyunca kullanılan maksimum steroid dozu

NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuar ilaç, İVİG: İntravenöz immünglobulin

Osteonekroz açısından anlamlı olarak yüksek riskli saptanan faktörlerin (ateş, malar raş, serozit, renal tutulum, nefrotik düzeyde proteinüri, hemolitik anemi, siklofosfamid kullanımı, İVİG kullanımı, azatiyoprin kullanımı, mikofenolat mofetil kullanımı ve siklosporin-A

kullanımı) hastaların kullandıkları maksimum steroid dozları ile ilişkisi değerlendirildiğinde hastaların büyük kısmının yüksek doz steroid tedavisi aldığı görüldü. Bkz. Tablo 6.11.

Tablo 6.11. ON açısından anlamlı bulunan faktörlerin hastaların kullandıkları steroid dozları ile ilişkisi

	Steroid almayan, n (%)	>0-≤7,5 mg/gün, n (%)	>7,5-<20 mg/gün, n (%)	≥20-<40 mg/gün, n (%)	≥40-<60 mg/gün, n (%)	≥60 mg/gün, n (%)	Pulse steroid, n (%)
Ateş, n=63	1 (%1,6)	4 (%6,3)	17 (%27,0)	58 (%12,3)	79 (%16,8)	122 (%60,0)	14 (%22,2)
Malar raş, n=201	14 (%7,0)	27 (%13,4)	46 (%22,9)	26 (%12,9)	31 (%15,4)	57 (%28,4)	42 (%20,9)
Serozit, n=83	3 (%3,6)	8 (%9,6)	12 (%14,5)	10 (%12,0)	14 (%16,9)	36 (%43,4)	24 (%28,9)
Renal tutulmuş, n=201	3 (%1,5)	5 (%2,5)	19 (%9,5)	22 (%10,9)	49 (%24,4)	103 (%51,2)	71 (%35,3)
Nefrotik proteinüri, n=52	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%5,8)	4 (%7,7)	18 (%34,6)	27 (%51,9)	22 (%42,3)
Hemolitik anemi, n=109	0 (%0,0)	5 (%4,6)	15 (%13,8)	20 (%18,3)	19 (%17,4)	50 (%45,9)	37 (%33,9)
Siklofosfamid, n=108	0 (%0,0)	0 (%0,0)	6 (%5,6)	10 (%9,3)	26 (%24,1)	66 (%61,1)	51 (%47,2)
Ritüksimab, n=31	0 (%0,0)	0 (%0,0)	4 (%12,9)	5 (%16,1)	10 (%32,3)	12 (%38,7)	13 (%41,9)
IVIG, n=47	0 (%0,0)	0 (%0,0)	4 (%8,5)	6 (%12,8)	7 (%14,9)	30 (%63,8)	22 (%46,8)
Azatiyoprin, n=267	1 (%0,4)	20 (%7,5)	50 (%18,7)	35 (%13,1)	57 (%21,3)	104 (%39,0)	68 (%25,5)
Mikofenolat mofetil, n=143	1 (%0,7)	2 (%1,4)	19 (%13,3)	21 (%14,7)	40 (%28,0)	60 (%42,0)	43 (%30,1)
Siklosporin- A, n=21	0 (%0,0)	0 (%0,0)	5 (%23,8)	3 (%14,3)	3 (%14,3)	10 (%47,6)	7 (%33,3)

İVİG: İntravenöz immünglobulin

Steroid kullanımı ve ON gelişim riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde günlük steroid kullanımı 20 mg altında olan hastalar referans grubu olarak alındı. SLE tanı anındaki yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve immünsüpresif ilaç kullanımı değişken faktörler olarak modele eklendi. Sonuçta, 40mg ve üzerinde 1 ay veya daha uzun süre günlük prednizolon kullanan hastalarda ON gelişim riskinin arttığı saptandı.

Günlük maksimum steroid dozu 20-39mg olan hasta grubunda ise istatistiksel anlamlılığa ulaşılmamak ile beraber ON daha sık olarak saptandı.

Tablo 6.12. Steroid kullanımı için çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

	OR Düzeltilmemiş (%95 CI)	OR Yaş-cinsiyete göre düzeltilmiş (%95 CI)	OR çoklu değişkenlere göre düzeltilmiş* (%95 CI)
0-19 mg (referans grubu)		1,00 (referans grubu)	
20-39 mg	7,22 (1,29-40,31)	6,63 (1,18-32,28)	5,86 (1,00-34,37)
40-59 mg	14,08 (3,02-65,63)	10,69 (2,25-50,75)	8,79 (1,77-43,61)
≥ 60 mg	31,50 (7,39-134,19)	26,03 (6,02-112,59)	13,93 (3,07-63,16)

*SLE tanı anındaki yaş, cinsiyet, immünsüpresif tedavi kullanımı ve hastalık takip süresi modele eklenmiştir.

Buna karşılık pulse steroid tedavisi ve ON gelişim riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, pulse steroid kullanımına bağlı ON gelişim riskinde artış saptanmadı. (Tablo 6.13).

Tablo 6.13. Pulse steroid tedavisi için çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

	OR Düzeltilmemiş (%95 CI)	OR Yaş-cinsiyete göre düzeltilmiş (%95 CI)	OR çoklu değişkenlere göre düzeltilmiş* (%95 CI)
Yok		1,00 (reference group)	
Var	6,29 (3,35-11,81)	4,86 (2,53-9,37)	1,51 (0,69-3,32)

*SLE tanı anındaki yaş, cinsiyet, steroid dozu, immünsüpresif tedavi kullanımı ve hastalık takip süresi modele eklenmiştir.

Osteonekroz gelişen grupta, ON gelişmeyen gruba göre tek yönlü analizlerde anlamlı olarak daha sık saptanan klinik özelliklerin çok değişkenli lojistik regresyon analizine alınması planlandı. Klinik özelliklerin, ham (tek yönlü), yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş ve yaş, cinsiyet, kullanılan immünsüpresifler, günlük steroid dozları ve takip süresinin dahil edildiği model kullanılarak 3 farklı analiz modeli oluşturuldu. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda ise sadece malar raş, ON gelişimi açısından artmış risk ile ilişkili bulundu (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. Klinik özellikler için çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçları

	OR Düzeltilmemiş (%95 CI)	OR Yaş-cinsiyete göre düzeltilmiş (%95 CI)	OR çoklu değişkenlere göre düzeltilmiş* (%95 CI)
Ateş	2,28 (1,07-4,85)	2,18 (1,01-4,78)	2,08 (0,88-4,88)
Malar raş	1,91 (1,04-3,51)	1,66 (0,88-3,09)	2,01 (1,02-3,97)
Serozit	2,07 (1,02-4,18)	2,11 (1,03-4,34)	1,41 (0,65-3,03)
Renal tutulum	3,47 (1,84-6,54)	2,77 (1,44-5,39)	0,88 (0,42-1,87)
Nefrotik	4,53 (2,20-9,30)	3,74 (1,78-7,86)	2,11 (0,95-4,65)
proteinüri			
Hemolitik anemi	2,02 (1,05-3,89)	1,74 (0,89-3,41)	1,19 (0,57-2,47)
Anti-histon	2,66 (1,28-5,53)	2,36 (1,11-5,02)	2,27 (0,98-5,25)
pozitifliği			

*SLE tanı anındaki yaş, cinsiyet, steroid dozu, immünsüpresif tedavi ve hastalık takip süresi modele eklenmiştir.

7. TARTIŞMA

Osteonekroz, SLE hastalarında kas-iskelet sistemi hasarının en sık nedenidir.¹⁷³ Prevalansı kullanılan görüntüleme yöntemine ve asemptomatik hastaların dahil edilip edilmemesine göre değişiklik göstermekle birlikte literatürde %3-52 arasında bildirilmiştir.^{162,163,169,173-182} Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının 2012 yılında Türk popülasyonunda yaptığı, 868 SLE hastasını içeren çalışmada ON prevalansı %6 olarak bulunmuştur.¹⁶⁹ Bizim çalışmamızda da 533 hastanın 46'sında semptomatik ON saptanmıştır. Çalışmamızdaki ON prevalansı %8,6'dır ve literatürle benzerdir.

Çalışmamızda ON gelişen ve gelişmeyen grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.¹⁸³⁻¹⁸⁵ Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada ise ON gelişen grupta erkek cinsiyet oranı daha yüksek bulunmakla birlikte (%20,4 vs. %9) bu durumun kısıtlı istatistiksel anlamlılığa sahip olduğu belirtilmiştir.¹⁶⁹

Çalışmamızda ON gelişen hastalarda SLE tanı yaşı, ON gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında bu konuyla ilgili çelişkili veriler yer almaktadır. Kwon ve arkadaşlarının yürüttüğü 1219 hastalık bir seride ON gelişen grupta SLE tanı yaşı, ON gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak düşük olarak bulunmuştur.¹⁸⁶ Yine çeşitli çalışmalarda erken SLE tanı yaşı ile artmış ON gelişimi arasında ilişki bulunmuştur.^{169,187-189} Ancak bu sonucun saptanmadığı çalışmalar da literatürde yer almaktadır.^{174,183} Avrupa'da ve Amerika'da yürütülen çok merkezli retrospektif LUCIE ve LUMINA çalışmalarında genç yaşta tanı alan SLE hastalarında hastalık aktivitesinin daha yüksek olduğu ve renal tutulumun daha sık olduğu saptanmıştır.^{190,191} Avustralya'da yürütülen bir çalışmada ise benzer şekilde <18 yaş SLE tanısı alan hastalarda hastalık aktivitesinin ileri yaşta tanı alan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁹² Sonuç olarak bu hastalarda yüksek doz steroid ve immünsüpresif ajanların kullanımının daha sık olması beklenmektedir. Bu nedenle erken başlangıçlı SLE hasta grubunda ON gelişiminin daha sık olması yoğun tedavi ihtiyacı ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda, ON gelişen hasta grubunda hastalık süresi gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır. Bu konuyla ilgili literatürde yine çelişkili veriler yer almaktadır. Bazı çalışmalarda bizim çalışmamız ile benzer olarak ON gelişen hastalarda uzun hastalık süresi saptanmıştır.^{169,185,186} Bazı çalışmalarda ise bu fark gösterilememiştir.^{183,184} Uzun

takip süresine sahip olan hastalarda ON sıklığının artmış olması birden fazla neden ile ilişkilendirilebilir. Öncelikli olarak takip süresi arttıkça ON'ye bağlı semptomatik evreye geçiş dolayısıyla ON'nin saptanma olasılığı artabilir. Bunun yanında ON'li hasta grubunda tanı yaşının erken olması ve erken tanı alan hastalarda hastalık aktivitesinin daha yüksek saptanması, buna bağlı olarak daha yüksek dozlarda ve daha uzun süre steroid kullanımı ON açısından artmış riske de neden olabilir. Hastalarda tanı yaşı erken olmasa bile yüksek hastalık aktivitesine bağlı yoğun tedavi almaları takip sıklığının artmasına ve takip süresinin uzamasına da yol açabilir. Çalışmamızda hastalık aktivitesinin ve kümülatif steroid dozlarının değerlendirilememesi çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarından biridir.

Çalışmamızda sigara ve alkol kullanımı ile ON gelişimi arasında ilişki gösterilememiştir. Yoğun alkol tüketiminin yağ embolisi, adiposit hipertrofisi, venöz staz ve artmış kortizol seviyeleri üzerinden ON gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir.¹⁹³ Matsuo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düzenli alkol tüketimi olan kişilerde ON gelişimi açısından rölatif risk 7,8 olarak bulunmuştur. Yine bu kişilerde haftalık tüketilen alkol dozu ile ON gelişim riski arasında korelasyon saptanmıştır.¹⁹⁴ Çalışmamızın retrospektif olması nedeni ile hastaların alkol tüketim alışkanlıkları ile ilgili detaylı bilgiye ulaşamamıştır.

Literatürde ON gelişimi ile sigara kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde ise çelişkili veriler bulunmaktadır. 7 çalışmadan 726 hastanın değerlendirmeye alındığı bir meta-analizde sigara kullanımı ile ON gelişimi arasında doz bağımlı bir ilişki bulunmuştur.¹⁹⁵ Çalışmamızda hastaların kümülatif sigara kullanım bilgilerine ulaşamamıştır. İleride hastaların kümülatif sigara ve alkol tüketimlerini karşılaştırarak yapılacak çalışmalar SLE hastalarında ON gelişim risklerini belirlemede daha aydınlatıcı olacaktır.

Hastaların klinik özellikleri değerlendirildiğinde çalışmamızda ON gelişen hastalarda ateş, malar raş, serozit, renal tutulum ve hemolitik anemi; ON gelişmeyen hastalara göre daha sık olarak bulunmuştur. Bu klinik prezentasyonların ON'li gruptaki artmış sıklığı, bu hasta grubunda yüksek hastalık aktivitesinin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Ancak çok değişkenli lojistik regresyon analizine bu klinik bulguların yanı sıra yaş, cinsiyet, takip süresi, steroid kullanımı ve immünsüpresif kullanımı gibi değişkenler eklendiğinde malar raş dışındaki tüm klinik özellikler anlamlılığını kaybetmiştir. Çalışmamızda malar raş, ON açısından bağımsız olarak yaklaşık 2 kat artmış risk ile ilişkili bulunmuşken, Faezi ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında ise ON açısından koruyucu bir etken olarak bulunmuştur.¹⁸⁷ Literatürde SLE klinik bulguları ile ON ilişkisini inceleyen pek çok yayın yer

almaktadır. Ancak bu yayınların sonuçları birbirinden farklılık göstermektedir. Cozen 488 hastalık bir seride ON gelişimi ile hipertansiyon, plevral effüzyon, serebrit, nefrit, anemi ve erken SLE tanı yaşı arasında ilişkili saptamıştır.¹⁹⁶ Ülkemizden Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada ise oral ülser, plevrit, Raynaud fenomeni, kutanöz vaskülit, lenfadenopati, otoimmün tiroidit, periferik nöropati ve eşlik eden Sjögren sendromu sıklığı ON hastalarında daha yüksek olarak bulunmuştur.¹⁶⁹ Ancak bu çalışmada ileri analizler kullanılmamış, yaş cinsiyet ve kullanılan ilaçlar gibi değişkenlerin etkisine bakılmamıştır. Kunyakhm ve ark. Tayland hasta popülasyonu üzerinde yürüttüğü çalışmada hematolojik tutulumun, özellikle de hemolitik aneminin ON gelişimi ile ilişkili tek klinik bulgu olarak gösterilmiştir.¹⁷⁵ Mok ve arkadaşlarının çalışmasında da ON gelişen grupta SSS tutulumu ve renal tutulum daha sık olarak bulunmuş ancak bu durum yüksek steroid ihtiyacı ile ilişkilendirilmiştir. SLE hastalarında klinik bulgular ve ON ilişkisini kesin olarak ortaya koymak için daha detaylı ve geniş çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sistemik lupus eritematozus hastalarında eşlik eden AFAS varlığının ON etiolojisindeki yeri tartışmalıdır. Vasküler tromboz, ON patogenezindeki olası yollardan biridir.¹⁹⁷ Antifosfolipid antikorların hiperkoagülasyona yatkınlık yaparak kemikte terminal uç arterlerinde tromboza yol açabileceği düşünülmektedir.^{198,199} Ancak ON ve AFAS ilişkisi net olarak ortaya koyulamamıştır. Asherson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ON saptanan SLE hastalarında antikardiyolipin antikor ve lupus antikoagülan prevalansı ON saptanmayan gruba göre daha yüksek olarak bulunmuştur.²⁰⁰ Yine bir başka çalışmada AFAS kliniğinden bağımsız olarak antifosfolipid antikor pozitifliği SLE hastalarında ON gelişimi açısından risk faktörü olarak saptanmıştır.²⁰¹ Buna karşın Mok ve arkadaşlarının yürüttüğü 265 hastalık prospektif bir vaka kontrol çalışmasında ON gelişen hastalar ile kontrol grubu arasında antifosfolipid antikor pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.¹⁷⁴ Gladman ve ark. ile Petri ve ark. yürüttüğü prospektif kohort çalışmalarında da ON gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında antifosfolipid antikor pozitifliği benzer oranlarda saptanmıştır.^{173,183} Bizim çalışmamızda da prospektif kohortlardaki sonuçlara benzer şekilde sekonder AFAS ve/veya antifosfolipid antikor pozitifliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürdeki bu tutarsız sonuçlar kullanılan test kitlerinin duyarlılığına, kullanılan referans aralıklarının farklılığına, ölçülen otoantikor tiplerinin birbirinden farklı olmasına (anti-kardiyolipin IgM/IgG, anti-beta-2 glikoprotein IgM/IgG, lupus antikoagülanı) ve ölçüm zamanındaki farklılıklara bağlı olabilir.

Hastaların diğer laboratuvar özellikleri değerlendirildiğinde ON gelişen ve gelişmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı tek farklılık immüno-blot yöntemi ile bakılan anti-

histon otoantikor pozitifliği olmuştur. ON gelişen hasta grubunda anti-histon otoantikor pozitifliği gelişmeyen gruba göre daha sık saptanmıştır. Anti-histon otoantikorlar daha sık olarak ilaç ilişkili lupusta görülürler.¹⁶ Ancak yapılan çalışmalarda anti-histon otoantikorların, anti-dsDNA otoantikorları ve anti-nükleozom otoantikorlar ile birlikte nefritojenik otoantikorlar olduğu ve lupus nefriti olan hastalarda diğer SLE hastalarına göre daha sık bulunduğu saptanmıştır.²⁰² Çalışmamızda da ON gelişen grupta renal tutulum, ON gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak daha sık saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda renal tutulumu olan hastalarda renal tutulum olmayanlara göre anti-histon antikorları daha yüksek oranda pozitif saptanmıştır (sırasıyla, %21,7 vs %12,4, $p= 0,008$). Bir başka yayında ise anti-histon otoantikorlar yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur.²⁰³ Anti-histon otoantikorların ON grubunda daha sık görülmesi buna bağlı olabilir. Anti-histon otoantikorlar ile ON gelişimi arasındaki ilişkinin belirlenmesi için daha fazla araştırma gerekmektedir.

Çalışmamızda hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığı gibi komorbid faktörler de değerlendirildi. Literatürde 16 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde hipertansiyon ON gelişimine katkı sağlayabilecek bir risk faktörü olarak bulunmuştur.²⁰⁴ Moskal ve ark. ise 16 idiyopatik ON hastasında kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış hiperlipidemi olduğunu göstermiş ve hiperlipideminin ON patogenezinde rol aldığını belirtmişlerdir.²⁰⁵ SLE hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin normal popülasyona göre 3-10 kat arttığı bilinmektedir.² Yapılan bir çalışmada non travmatik femur başı ON gelişim riski majör kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olan kişilerde normal popülasyona göre 1,3 kat artmış bulunmuştur.²⁰⁶ Yine diyabetli hastalarda non travmatik femur başı ON gelişim riski normal popülasyona göre 1,3 kat artmış olarak bulunmuştur.²⁰⁷ Çalışmamızda ON gelişen ve gelişmeyen grup arasında hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda ON gelişen grupta gelişmeyen gruba kıyasla osteoporoz anlamlı olarak daha sık saptanmıştır (sırasıyla, %39,6 vs. %17,7). Literatüre bakıldığında, Shahrir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fraktürün eşlik ettiği osteoporoz sıklığı ON gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.¹⁸⁵ ON ve osteoporoz birlikteliği her iki hastalığında da etiyolojisinde steroid kullanımı olmasından kaynaklıdır. Glukokortikoid kullanımı sekonder osteoporozun ve non travmatik ON gelişiminin en sık nedenidir.²⁰⁸

Steroid kullanımına bağılı ON gelişimi ilk olarak renal transplantasyon hastalarında gösterilmiştir.²⁰⁹ Bu ilişki daha sonra yapılan pek çok retrospektif ve prospektif çalışma ile kanıtlanmıştır.²¹⁰ Japonya’da yapılan bir çalışmada steroid kullanımının ON gelişim riskini 20 kat arttırdığı gösterilmiştir.²¹¹ Günümüzde hala ON gelişimindeki patolojik yollar kesin olarak ortaya koyulamamıştır. Mikrovasküler yağ embolisi, osteositlerde yağ birikimi, mitokondri aracılı apoptoz yolağı üzerinden apoptoz ve inflamasyonun artması ve osteojenik farklılaşmanın bozulması gibi patojenik faktörler steroid kullanımı ile ilişkilendirilmiştir.²¹²

Çalışmamızda ON gelişimi ile en kuvvetli ilişki steroid kullanımı arasında saptanmıştır. ON grubundaki tüm hastalar tedavilerinin bir döneminde ≥ 1 ay süre ile 7,5mg/gün ve üzerinde prednizolon eşdeğeri steroid kullanmışlardır. Bu veri çok değişkenli lojistik regresyon analizinde incelendiğinde ise yüksek doz steroid tedavisi alan hastalarda (≥ 40 mg/gün)¹⁶⁶ ON riski artmış olarak bulunmuştur. Bir ay ya da daha uzun (≥ 1 ay) süre ile 40-59mg/gün prednizolon eşdeğeri steroid kullanan hastalar için OR 8,79 olarak saptanmışken; ≥ 60 mg/gün prednizolon eşdeğeri steroid kullanan hastalarda ise OR 13,93 olarak bulunmuştur. Literatürde 7 çalışmanın değerlendirmeye alındığı bir meta analizde günlük steroid dozundaki her 10 mg artışta ON insidansının %3,6 arttığı saptanmıştır, günlük steroid dozu ≥ 40 mg olan hastalar yüksek riskli olarak belirlenmiştir.²¹³ John Hopkins Üniversitesi’nde yapılan ve yakın zamanda yayınlanan ve 2602 hastanın yer aldığı prospektif bir kohort çalışmasında 1 aydan uzun süreyle günlük 20-39 mg prednizolon kullanan hastalar ON açısından artmış riskli olarak bulunmuştur (OR 2,95). Buna karşılık 1 ay ve daha kısa sürede 20-39 mg dozda steroid kullanan hastalarda risk artışı anlamlı bulunmamıştır. Günlük 40mg ve üzerinde steroid kullanımı olan hastalarda ise bu risk süreden bağımsız olarak daha da artmış saptanmıştır.¹⁶⁴ Çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde bu çalışmada da steroid dozu arttıkça ON riskinin arttığı gösterilmiştir. Yaygın yan etki profillerine rağmen günümüzde glukokortikoidler hala SLE tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Özellikle doku-organ tutulumu ile giden, yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalar yüksek dozlarda steroid tedavisi ile takip edilmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar lupus hastalarında steroid kullanımına yönelik daha konservatif yaklaşımlar önermektedir. Prospektif gözlemsel bir çalışma olan Rituxilup, LN hastalarında Rituksimab ve MMF kullanımının steroide alternatif bir rejim olabileceği yönünde veriler ortaya koymuştur.²¹⁴ Zeher ve ark. proliferatif LN hastalarında düşük doz steroid ve MMF ile uygulanan indüksiyon tedavisinin, standart tedavi ve MMF uygulanan indüksiyon tedavisi kadar etkin olduğunu göstermiştir.²¹⁵ Ruiz-Irastorza ve ark. yürüttüğü çok merkezli bir kohort çalışmasında ise standart tedavi protokolü (0,7-1 mg/kg/gün steroid) alan LN hastaları ile tekrarlayan pulse

steroid ile birlikte düşük doz steroid (≤ 30 mg/gün) tedavisi alan hastalar karşılaştırılmış; pulse tedavi alan hastalarda komplet remisyon sıklığı daha yüksek, yan etki profili ise daha düşük bulunmuştur.²¹⁶ Çalışmamızda pulse steroid ve ON ilişkisi incelendiğinde, pulse steroid tedavisi alan ve almayan hasta grubu arasında ON gelişim riski açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ono ve ark. 1992’de yaptığı 5 yıllık prospektif bir çalışmada iv pulse steroid tedavisi ON gelişimi için risk faktörü olarak saptanırken, 22 çalışmayı içeren bir meta-analizde bu ilişki saptanmamıştır.^{210,217}

Çalışmamızda siklofosamid, İVİG, azatiyoprin, mikofenolat mofetil ve siklosporin-A gibi immünsüpresif ajanların kullanımı ON gelişen grupta daha sık idi. Ancak bu ilaçların kullanımının daha yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğinden yola çıkılarak çok değişkenli analizde değişken olarak kullanıldı. Literatüre bakıldığında Lee ve ark. 1051 hasta üzerinde yürüttüğü bir çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon analizinde siklofosamid ve azatiyoprin kullanımı ON gelişimi ile ilişkili saptanmıştır.²¹⁸ Yine Güney Kore’de yürütülen bir başka kohort çalışmasında da immünsüpresif ilaç kullanımı ON gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.¹⁸² Buna karşın Toronto Üniversitesi Lupus Kliniğinde 1970 yılından beri takip edilen hastaların alındığı geniş çaplı bir prospektif kohort çalışmasında ise çok değişkenli analizlerde immünsüpresif kullanımı ile ON gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır.¹⁸³ Bu noktada immünsüpresif ihtiyacı olan hastaların verileri değerlendirilirken ON gelişiminde yeri olabilecek steroid kullanımı, hastalık aktivitesi, doku-organ tutulumları ve eşlik eden hastalıklar dikkatli değerlendirilmelidir. Gelecekte yapılacak geniş çaplı çalışmalar aydınlatıcı olacaktır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olarak dizayn edilmiş olmasıdır. Çalışmamızda geriye dönük veri ulaşımında kısıtlılıklar, yüksek hasta sayısı ve uzun hasta takip süresi nedeni ile ON gelişiminde bir risk faktörü olan kümülatif steroid dozu değerlendirmeye alınamamıştır. Aynı sebeplerden ötürü hastalık aktivite skorları da değerlendirmeye alınamamıştır. Çalışmamız tek merkezde ve Türk hasta popülasyonu üzerinde yapılmıştır ancak SLE seyri çeşitli etnik gruplarda farklılık göstermektedir. Ayrıca 3. basamak tedavi merkezi olmamız nedeni ile hastanemize yüksek hastalık aktivitesine sahip ve ağır organ tutulumuna sahip hastalar sıklıkla sevk edilmektedir. Ek olarak, kliniğimizde SLE tanılı hastalara rutin olarak ON açısından görüntüleme yapılmamaktadır. Bu nedenle sadece semptomatik olan hastalarda ek görüntüleme yöntemleri kullanılmakta ve semptomatik evrede ON’si olan hastalar radyolojik olarak incelenerek ON tanısı almaktadır. Çalışma içinde yer alan hastalarda tarafımızca saptanmamış asemptomatik ON gelişimi ve spontan iyileşme olasılığı mevcut

olabilir. İleri dönemde büyük hasta gruplarıyla yapılacak çok merkezli prospektif çalışmalar SLE-ON ilişkisini ortaya koymada yol gösterici olacaktır.

Osteonekroz, SLE hastalarında yaşam kalitesinde en çok kayba yol açan komplikasyonlardan biridir. Hastalarda kemik kollapsı geliştikten sonra total eklem artroplastisi dışında tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Bu zor ve pahalı bir tedavidir²¹⁹ Bu nedenle hastalığın gelişmeden önlenmesi, ON gelişen hastaların ise erken dönemde tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir. Çalışmamızın hedefinde bu amaç yer almıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda steroid kullanımı ve malar raş ON gelişimi açısından bağımsız birer risk faktörü olarak saptanmıştır. Günlük maksimum steroid dozu en yüksek olan hastalar ON gelişimi açısından da en riskli grup olarak saptanmıştır. Düşük dozda steroid kullanımı ve iv pulse steroid tedavisinin ON riskini arttırdığına dair anlamlı sonuç bulunmamıştır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Osteonekroz, SLE hastalarında sık görülen bir hasardır.
2. Osteonekroz, SLE hastalarında hayat kalitesini doğrudan etkiler. Tedavisi zor ve pahalıdır. Bu nedenle erken teşhisi önemlidir.
3. Sistemik lupus eritematozus hastalarında ON gelişimi tek bir neden ile açıklanamaz. Literatürde SLE hastalarında artmış ON gelişimi ile ilişkilendirilen klinik ve demografik özellikler, komorbiditeler ve ilaç tedavileri bulunmaktadır.
4. Çalışmamızda erken SLE tanı yaşı, hastalık süresi, ateş, malar raş, serozit, renal tutulum, nefrotik proteinüri, hemolitik anemi, anti histon otoantikör pozitifliği, osteoporoz, steroid ve immüsupresif ilaç kullanımı SLE hastalarında artmış ON gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.
5. Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde ise steroid kullanımı ve malar raş bağımsız olarak riski arttıran faktörler olarak saptanmıştır.
6. Hastalarda günlük maksimum steroid dozu arttıkça ON gelişim riskinin de arttığı saptanmıştır.
7. Pulse steroid tedavisi alan hastalarda ON gelişim riskinde artış saptanmamıştır.
8. Çalışmamız SLE hastalarında günlük maksimum steroid dozunun ON gelişimi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Literatürde bu ilişkiyi saptayan başka yayınlar da yer almaktadır. Bu bilgiler ışığında SLE hastalarında remisyonu düşük günlük steroid dozları (<20mg/gün) ile sağlamak ON için koruyucu olabilir. Günlük steroid dozu ihtiyacı >20 mg/gün olan hastalarda ise ON riskinin artmış olduğunun bilinmesi bu hastaların yakın takip edilerek ON'nin erken dönemde saptanmasını sağlayabilir.

9. KAYNAKLAR

1. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet* 2019;393(10188):2332-2343. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5.
2. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Jameson JL, Kasper, D.L., Longo, D.L., Fauci A.S., Hauser, S.L., Loscalzo, J., ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 20th ed. London: McGraw-Hill; 2018:2515-2527.
3. 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 (Oxford)* 2017;56(11):1945-1961. DOI: 10.1093/rheumatology/kex260.
4. Uramoto KM, et. al,. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 1999;42(January 1999):1:46-50.
5. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2021. DOI: 10.1038/s41584-021-00668-1.
6. Pamuk ON, Balci MA, Donmez S, Tsokos GC. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in Thrace, 2003-2014: A 12-year epidemiological study. *Lupus* 2016;25(1):102-9. DOI: 10.1177/0961203315603141.
7. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16(5):847-58. DOI: 10.1053/berh.2002.0259.
8. Ulf-Moller 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 (Oxford)* 2017;56(6):957-964. DOI: 10.1093/rheumatology/kex005.
9. Dall'Era M. Systemic lupus erythematosus. In: Imboden JB, Hellmann, D.B., Stone, J.H., ed. *Current Diagnosis & Treatment Rheumatology*. 3rd ed: McGraw-Hill; 2013:187-203.

10. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013;72 Suppl 2:ii56-61. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202351.
11. Graham RR, Hom G, Ortmann W, Behrens TW. Review of recent genome-wide association scans in lupus. *J Intern Med* 2009;265(6):680-8. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02096.x.
12. Hom G, Graham RR, Modrek B, et al. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX. *N Engl J Med* 2008;358(9):900-9. DOI: 10.1056/NEJMoa0707865.
13. Boackle SA. Advances in lupus genetics. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(5):561-8. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328363eb4e.
14. Pisetsky D. Systemic lupus erythematosus, Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Klippel JH, ed. *Primer on the Rheumatic Diseases*. Georgia, USA: Arthritis Foundation; 1997:246-51.
15. Graham RR, Ortmann W, Rodine P, et al. Specific combinations of HLA-DR2 and DR3 class II haplotypes contribute graded risk for disease susceptibility and autoantibodies in human SLE. *Eur J Hum Genet* 2007;15(8):823-30. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201827.
16. Crow MK. *Systemic Lupus Erythematosus*. Goldman-Cecile Medicine. 25th Edition ed. ABD: Elsevier Saunders; 2016:1769-1777.
17. 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. DOI: 10.1002/art.22510.
18. Petri M. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17(5):412-5. DOI: 10.1177/0961203308090026.
19. Cutolo M, Sulli A, Seriolo B, Accardo S, Masi AT. Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13(2):217-26. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7656468>).
20. Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Hill L, et al. Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17(6):528-32. DOI: 10.1177/0961203308089402.

21. Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Grimaldi CM, Peeva E, Diamond B. Sex hormones and SLE: influencing the fate of autoreactive B cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;305:67-88. DOI: 10.1007/3-540-29714-6_4.
22. Petri M. Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23(1):1-13. (In eng). DOI: 10.1016/s0889-857x(05)70311-2.
23. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA, Kerslake S, Hughes GR. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25(3):184-92. (In eng). DOI: 10.1016/s0049-0172(95)80030-1.
24. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991;34(12):1538-45. DOI: 10.1002/art.1780341210.
25. Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, Casellas M, Castillo F, Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(6):643-50. (In eng). DOI: 10.1093/rheumatology/41.6.643.
26. Stevens BE KD. The environment and the host. In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes,. In: Wallace D HB, ed. 9th ed: Elsevier; 2018:86.
27. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50(3):849-57. DOI: 10.1002/art.20049.
28. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, 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. DOI: 10.1002/art.10368.
29. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum* 2006;54(11):3648-54. DOI: 10.1002/art.22210.
30. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1997;100(12):3019-26. DOI: 10.1172/JCI119856.

31. James JA, Robertson JM. Lupus and Epstein-Barr. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(4):383-8. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283535801.
32. Quan TE, Roman RM, Rudenga BJ, Holers VM, Craft JE. Epstein-Barr virus promotes interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1693-701. DOI: 10.1002/art.27408.
33. Bertsias G CR, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWJ, ed. *Eular Textbook on Rheumatic Diseases*: BMJ; 2012.
34. Graham KL, Utz PJ. Sources of autoantigens in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(5):513-7. DOI: 10.1097/01.bor.0000171215.87993.6b.
35. Deng Y TB. In: Wallace D HB, ed. *Genetics of human SLE*. In: *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 9th ed: Elsevier; 2018:54.
36. Munoz LE, Janko C, Grossmayer GE, et al. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60(6):1733-42. DOI: 10.1002/art.24535.
37. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349(16):1526-33. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa021933.
38. Schur PH. Laboratory testing for the diagnosis, evaluation, and management of systemic lupus erythematosus: Still more questions for the next generations: A Tribute and Thanks and in Memory of my mentor: Henry G. Kunkel. *Clin Immunol* 2016;172:117-121. (In eng). DOI: 10.1016/j.clim.2016.08.006.
39. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Marques Gomes M, Filipe P. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012;2012:834291. DOI: 10.1155/2012/834291.
40. Fabbri P, Cardinali C, Giomi B, Caproni M. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(7):449-65. DOI: 10.2165/00128071-200304070-00002.
41. Werth VP, Zhang W, Dortzbach K, Sullivan K. Association of a promoter polymorphism of tumor necrosis factor-alpha with subacute cutaneous lupus

- erythematosus and distinct photoregulation of transcription. *J Invest Dermatol* 2000;115(4):726-30. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00118.x.
42. Lin JH, Dutz JP, Sontheimer RD, Werth VP. Pathophysiology of cutaneous lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33(1-2):85-106. DOI: 10.1007/s12016-007-0031-x.
 43. Marzano AV, Lazzari R, Polloni I, Crosti C, Fabbri P, Cugno M. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: evidence for differences from its idiopathic counterpart. *Br J Dermatol* 2011;165(2):335-41. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10397.x.
 44. Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(12):1124-37. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2007.06554.x.
 45. Chong BF, Song J, Olsen NJ. Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2012;166(1):29-35. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10610.x.
 46. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981;4(4):471-5. DOI: 10.1016/s0190-9622(81)80261-7.
 47. Lee HJ, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity* 2006;39(6):433-44. DOI: 10.1080/08916930600886851.
 48. Lee LA WV. Lupus erythematosus. In: *Dermatology*. In: Bologna JL JJ, Rapini RP, et al ed. *Dermatology*. 3rd ed: Elsevier; 2012:615.
 49. Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus--a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6(2):84-95. DOI: 10.1177/096120339700600203.
 50. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14(1):99-116. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3041493>).

51. van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. Deforming arthropathy or lupus and rhus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998;57(9):540-4. DOI: 10.1136/ard.57.9.540.
52. Franceschini F, Cretti L, Quinzanini M, Rizzini FL, Cattaneo R. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro and to SSB/La. *Lupus* 1994;3(5):419-22. (In eng). DOI: 10.1177/096120339400300510.
53. Ostendorf B, Scherer A, Specker C, Modder U, Schneider M. Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus: differentiation of deforming and erosive patterns by magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):157-65. DOI: 10.1002/art.10753.
54. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(2):369-78. DOI: 10.1002/art.38238.
55. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12(5):825-835. DOI: 10.2215/CJN.05780616.
56. Lewis J.B. NEG. Glomerular Diseases. In: Jameson J.L. KDL, Longo D. L. et al, ed. *Harrison's principles of Internal Medicine*. 20th Edition ed. London: McGraw-Hill Education; 2018:2138-2139.
57. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(6):736-745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089.
58. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65(2):521-30. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
59. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):599-608. DOI: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F.
60. Ward MM, Studenski S. The time course of acute psychiatric episodes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18(4):535-9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2066945>).

61. van Dam AP, Wekking EM, Callewaert JAC, et al. Psychiatric symptoms before systemic lupus erythematosus is diagnosed. *Rheumatology International* 1994;14(2):57-62. DOI: 10.1007/BF00300248.
62. Hanly JG, Walsh NM, Sangalang V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19(5):732-41. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1613703>).
63. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev* 2013;12(7):784-91. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.02.001.
64. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis* 2000;59(3):217-22. DOI: 10.1136/ard.59.3.217.
65. Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993;7(4):199-207. DOI: 10.1016/0268-960x(93)90006-p.
66. 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. DOI: 10.1136/ard.2005.041673.
67. Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O, Truedsson L, Valind S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from a defined population. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(4):216-23. DOI: 10.1097/00005792-199207000-00004.
68. 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. DOI: 10.1191/0961203305lu2200oa.
69. Bruce IN, Gladman DD, Urowitz MB. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(2):257-78. DOI: 10.1016/s0889-857x(05)70138-1.
70. 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. DOI: 10.1016/0002-9343(92)90578-y.
71. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, 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. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122.
72. Tanaka K, Masuda J, Imamura T, et al. A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis* 1988;72(2-3):143-56. (In eng). DOI: 10.1016/0021-9150(88)90075-5.
 73. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 2010;31(3):479-88. DOI: 10.1016/j.ccm.2010.05.001.
 74. 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. DOI: 10.1378/chest.84.6.714.
 75. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23(4):469-80. DOI: 10.1016/j.berh.2009.01.002.
 76. A.S. Cohen WER, E.C. Franklin, J.P. Kulka, M.W. Ropes, L.E. Shlllman, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971;21:643-648.
 77. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25(11):1271-7. DOI: 10.1002/art.1780251101.
 78. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2677-86. DOI: 10.1002/art.34473.
 79. Bakula M, Cikes N, Anic B. Validation of the new classification criteria for systemic lupus erythematosus on a patient cohort from a national referral center: a retrospective study. *Croat Med J* 2019;60(4):333-344. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31483119>).
 80. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun* 2014;48-49:10-3. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.004.

81. Lehmann P, Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2009;8(6):456-61. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.12.012.
82. Kuhn A, Gensch K, Haust M, et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(1):37-48. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.12.053.
83. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol* 2003;30(6):1222-6. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12784393>).
84. Ghaussy NO, Sibbitt W, Jr., Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30(6):1215-21. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12784392>).
85. Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Atherosclerotic vascular events in a single large lupus cohort: prevalence and risk factors. *J Rheumatol* 2007;34(1):70-5. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117488>).
86. Hak AE, Karlson EW, Feskanich D, Stampfer MJ, Costenbader KH. Systemic lupus erythematosus and the risk of cardiovascular disease: results from the nurses' health study. *Arthritis Rheum* 2009;61(10):1396-402. DOI: 10.1002/art.24537.
87. Robb-Nicholson LC, Daltroy L, Eaton H, et al. Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: a pilot study. *Br J Rheumatol* 1989;28(6):500-5. DOI: 10.1093/rheumatology/28.6.500.
88. Tench CM, McCarthy J, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(9):1050-4. DOI: 10.1093/rheumatology/keg289.
89. Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):270. DOI: 10.1186/s13075-018-1760-3.
90. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 3. *Arthritis Rheumatol* 2021. DOI: 10.1002/art.41928.

91. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):414-22. DOI: 10.1136/ard.2010.137216.
92. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(1):1-26. DOI: 10.1002/art.39480.
93. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2018;67(3):1-20. DOI: 10.15585/mmwr.rr6703a1.
94. Belmont HM. Treatment of systemic lupus erythematosus - 2013 update. *Bull Hosp Jt Dis* (2013) 2013;71(3):208-13. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24151947>).
95. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):20-8. DOI: 10.1136/ard.2008.101766.
96. Alarcon GS, McGwin G, Bertoli AM, et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1168-72. DOI: 10.1136/ard.2006.068676.
97. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G, Jr., et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61(6):830-9. DOI: 10.1002/art.24538.
98. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008;17(4):281-8. DOI: 10.1177/0961203307086503.
99. Canadian Hydroxychloroquine Study G. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324(3):150-4. DOI: 10.1056/NEJM199101173240303.
100. Fessler BJ, Alarcon GS, McGwin G, Jr., et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum* 2005;52(5):1473-80. DOI: 10.1002/art.21039.

101. Durcan L, Winegar DA, Connelly MA, Otvos JD, Magder LS, Petri M. Longitudinal Evaluation of Lipoprotein Variables in Systemic Lupus Erythematosus Reveals Adverse Changes with Disease Activity and Prednisone and More Favorable Profiles with Hydroxychloroquine Therapy. *J Rheumatol* 2016;43(4):745-50. DOI: 10.3899/jrheum.150437.
102. Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas--a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55(3):209-19. DOI: 10.1016/s0168-8227(01)00325-4.
103. James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, et al. Hydroxychloroquine sulfate treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16(6):401-9. DOI: 10.1177/0961203307078579.
104. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1827-30. DOI: 10.1136/ard.2009.119263.
105. Jorge A, Ung C, Young LH, Melles RB, Choi HK. Hydroxychloroquine retinopathy - implications of research advances for rheumatology care. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14(12):693-703. DOI: 10.1038/s41584-018-0111-8.
106. Petri M, Elkhailifa M, Li J, Magder LS, Goldman DW. Hydroxychloroquine Blood Levels Predict Hydroxychloroquine Retinopathy. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(3):448-453. DOI: 10.1002/art.41121.
107. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF, American Academy of O. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016;123(6):1386-94. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058.
108. Jessar RA, Lamont-Havers RW, Ragan C. Natural history of lupus erythematosus disseminatus. *Ann Intern Med* 1953;38(4):717-31. DOI: 10.7326/0003-4819-38-4-717.
109. Cervera R, Khamashta MA, Font J, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in

- a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(5):299-308. DOI: 10.1097/01.md.0000091181.93122.55.
110. Cathcart ES, Idelson BA, Scheinberg MA, Couser WG. Beneficial effects of methylprednisolone "pulse" therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1976;1(7952):163-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(76)91272-1.
 111. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus-the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med* 2015;2(1):e000066. (In eng). DOI: 10.1136/lupus-2014-000066.
 112. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol* 2009;36(3):560-4. DOI: 10.3899/jrheum.080828.
 113. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;231(25):232-5. (In eng). DOI: 10.1038/newbio231232a0.
 114. Wallace DJ, Metzger AL, Klinenberg JR. NSAID usage patterns by rheumatologists in the treatment of SLE. *J Rheumatol* 1989;16(4):557-60. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2664175>).
 115. Donadio JV, Jr., Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978;299(21):1151-5. DOI: 10.1056/NEJM197811232992102.
 116. Austin HA, 3rd, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314(10):614-9. DOI: 10.1056/NEJM198603063141004.
 117. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):61-4. DOI: 10.1136/ard.2008.102533.
 118. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):2121-31. DOI: 10.1002/art.10461.

119. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem. *Drugs* 1991;42(5):781-95. DOI: 10.2165/00003495-199142050-00005.
120. Gajjar R, Miller SD, Meyers KE, Ginsberg JP. Fertility preservation in patients receiving cyclophosphamide therapy for renal disease. *Pediatr Nephrol* 2015;30(7):1099-106. DOI: 10.1007/s00467-014-2897-1.
121. Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006;70(4):732-42. DOI: 10.1038/sj.ki.5001630.
122. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csorgo Z, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(3):389-404. DOI: 10.1111/jdv.14053.
123. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(6):e195-213. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.06.017.
124. Wenzel J, Brahler S, Bauer R, Bieber T, Tuting T. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol* 2005;153(1):157-62. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06552.x.
125. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, et al. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;59(12):1796-804. DOI: 10.1002/art.24068.
126. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus* 2014;23(3):225-35. DOI: 10.1177/0961203313519159.
127. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1103-12. DOI: 10.1681/ASN.2008101028.
128. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350(10):971-80. DOI: 10.1056/NEJMoa031855.

129. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365(20):1886-95. DOI: 10.1056/NEJMoa1014460.
130. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology (Carlton)* 2005;10(5):504-10. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2005.00444.x.
131. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Mycophenolate Mofetil in Nonrenal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Observational Cohort Study. *J Rheumatol* 2016;43(3):552-8. DOI: 10.3899/jrheum.150779.
132. Zavada J, Pesickova S, Rysava R, et al. Cyclosporine A or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis: the Cyclofa-Lune study. *Lupus* 2010;19(11):1281-9. DOI: 10.1177/0961203310371155.
133. Moroni G, Doria A, Mosca M, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(5):925-32. DOI: 10.2215/CJN.02271205.
134. Conti F, Priori R, Alessandri C, Spinelli FR, Medda E, Valesini G. Safety profile and causes of withdrawal due to adverse events in systemic lupus erythematosus patients treated long-term with cyclosporine A. *Lupus* 2000;9(9):676-80. DOI: 10.1191/096120300676096627.
135. Maier WP, Gordon DS, Howard RF, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia. *Arthritis Rheum* 1990;33(8):1233-9. DOI: 10.1002/art.1780330825.
136. Nieto-Aristizabal I, Martinez T, Urbano MA, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a single-center experience with 63 patients. *Lupus* 2019;28(13):1566-1570. DOI: 10.1177/0961203319883680.
137. Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992;326(22):1473-9. DOI: 10.1056/NEJM199205283262206.
138. Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC, Ni A, Lane JM. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World J Orthop* 2015;6(8):590-601. DOI: 10.5312/wjo.v6.i8.590.

139. D'Aubigne RM, Frain PG. [Theory of osteotomies]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1972;58(3):159-67. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4265752>).
140. Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32(2):94-124. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12430099>).
141. Arlet J. Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Past, present, and future. *Clin Orthop Relat Res* 1992(277):12-21. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1555331>).
142. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77(3):459-74. DOI: 10.2106/00004623-199503000-00018.
143. Chang CC, Greenspan A, Gershwin ME. Osteonecrosis: current perspectives on pathogenesis and treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23(1):47-69. DOI: 10.1016/s0049-0172(05)80026-5.
144. Kenzora JE. Ischemic necrosis of femoral head. Part I. Accumulative cell stress: a hypothesis for the etiology of idiopathic osteonecrosis. *Instr Course Lect* 1983;32:242-52. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6400417>).
145. Amanatullah DF, Strauss EJ, Di Cesare PE. Current management options for osteonecrosis of the femoral head: part 1, diagnosis and nonoperative management. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2011;40(9):E186-92. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22022684>).
146. Etienne G, Mont MA, Ragland PS. The diagnosis and treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Instr Course Lect* 2004;53:67-85. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15116601>).
147. Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *J Bone Joint Surg Br* 1985;67(1):3-9. DOI: 10.1302/0301-620X.67B1.3155745.
148. Lange TA. The staging of aseptic necrosis. *Instr Course Lect* 1988;37:33-40. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3047254>).
149. Yoon BH, Mont MA, Koo KH, et al. The 2019 Revised Version of Association Research Circulation Osseous Staging System of Osteonecrosis of the Femoral Head. *J Arthroplasty* 2020;35(4):933-940. DOI: 10.1016/j.arth.2019.11.029.

150. Steinberg ME, Bands RE, Parry S, Hoffman E, Chan T, Hartman KM. Does lesion size affect the outcome in avascular necrosis? Clin Orthop Relat Res 1999(367):262-71. (In eng).
151. Musso ES, Mitchell SN, Schink-Ascani M, Bassett CA. Results of conservative management of osteonecrosis of the femoral head. A retrospective review. Clin Orthop Relat Res 1986(207):209-15. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3720087>).
152. Beltran J, Knight CT, Zuelzer WA, et al. Core decompression for avascular necrosis of the femoral head: correlation between long-term results and preoperative MR staging. Radiology 1990;175(2):533-6. DOI: 10.1148/radiology.175.2.2326478.
153. Mont MA, Carbone JJ, Fairbank AC. Core decompression versus nonoperative management for osteonecrosis of the hip. Clin Orthop Relat Res 1996(324):169-78. DOI: 10.1097/00003086-199603000-00020.
154. Ajmal M, Matas AJ, Kuskowski M, Cheng EY. Does statin usage reduce the risk of corticosteroid-related osteonecrosis in renal transplant population? Orthop Clin North Am 2009;40(2):235-9. (In eng). DOI: 10.1016/j.ocl.2009.01.004.
155. Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. Clin Orthop Relat Res 2005(435):164-70. DOI: 10.1097/01.blo.0000157539.67567.03.
156. Disch AC, Matziolis G, Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. J Bone Joint Surg Br 2005;87(4):560-4. DOI: 10.1302/0301-620X.87B4.15658.
157. Camporesi EM, Vezzani G, Bosco G, Mangar D, Bernasek TL. Hyperbaric oxygen therapy in femoral head necrosis. J Arthroplasty 2010;25(6 Suppl):118-23. DOI: 10.1016/j.arth.2010.05.005.
158. Salameh M, Moghamis IS, Kokash O, Ahmed GO. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of Steinberg I and II avascular necrosis of the femoral head: a report of fifteen cases and literature review. Int Orthop 2021. DOI: 10.1007/s00264-021-05120-3.
159. Chen CH, Chang JK, Lai KA, Hou SM, Chang CH, Wang GJ. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2012;64(5):1572-8. DOI: 10.1002/art.33498.

160. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(10):2155-9. (In eng). DOI: 10.2106/jbjs.D.02959.
161. Petek D, Hannouche D, Suva D. Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Rev* 2019;4(3):85-97. DOI: 10.1302/2058-5241.4.180036.
162. Dubois EL, Cozen L. Avascular (aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1960;174:966-71. DOI: 10.1001/jama.1960.03030080028005.
163. Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS, Dansereau JV, Stevens MB. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1985;79(5):596-604. DOI: 10.1016/0002-9343(85)90057-9.
164. Kallas R, Li J, Petri M. Predictors of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus: A prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020. DOI: 10.1002/acr.24541.
165. Tse SM, Mok CC. Time trend and risk factors of avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2017;26(7):715-722. DOI: 10.1177/0961203316676384.
166. Massardo L, Jacobelli S, Leissner M, Gonzalez M, Villarroel L, Rivero S. High-dose intravenous methylprednisolone therapy associated with osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1992;1(6):401-5. DOI: 10.1177/096120339200100610.
167. Leventhal GH, Dorfman HD. Aseptic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1974;4(1):73-93. (In eng). DOI: 10.1016/0049-0172(74)90018-3.
168. Migliaresi S, Picillo U, Ambrosone L, et al. Avascular osteonecrosis in patients with SLE: relation to corticosteroid therapy and anticardiolipin antibodies. *Lupus* 1994;3(1):37-41. DOI: 10.1177/096120339400300108.
169. Sayarlioglu M, Yuzbasioglu N, Inanc M, et al. Risk factors for avascular bone necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2012;32(1):177-82. DOI: 10.1007/s00296-010-1597-9.

170. Kalla AA, Learmonth ID, Klemp P. Early treatment of avascular necrosis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1986;45(8):649-52. DOI: 10.1136/ard.45.8.649.
171. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725. DOI: 10.1002/art.1780400928.
172. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295-306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
173. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res* 1995;8(3):137-45. DOI: 10.1002/art.1790080305.
174. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1998;37(8):895-900. DOI: 10.1093/rheumatology/37.8.895.
175. Kunyakhm W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Prevalence and risk factor for symptomatic avascular necrosis development in Thai systemic lupus erythematosus patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012;30(2):152-7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22830295>).
176. Uea-areewongsa P, Chaiamnuay S, Narongroeknawin P, Asavatanabodee P. Factors associated with osteonecrosis in Thai lupus patients: a case control study. *J Clin Rheumatol* 2009;15(7):345-9. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3181ba3423.
177. Shigemura T, Nakamura J, Kishida S, et al. Incidence of osteonecrosis associated with corticosteroid therapy among different underlying diseases: prospective MRI study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(11):2023-8. DOI: 10.1093/rheumatology/ker277.
178. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60(12):1145-8. DOI: 10.1136/ard.60.12.1145.
179. Nakamura J, Harada Y, Oinuma K, Iida S, Kishida S, Takahashi K. Spontaneous repair of asymptomatic osteonecrosis associated with corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus: 10-year minimum follow-up with MRI. *Lupus* 2010;19(11):1307-14. DOI: 10.1177/0961203310372951.

180. Watanabe T, Tsuchida T, Kanda N, Tamaki K. Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. The predictive role of precipitating autoantibodies. *Scand J Rheumatol* 1997;26(3):184-7. DOI: 10.3109/03009749709065679.
181. Prasad R, Ibanez D, Gladman D, Urowitz M. The role of non-corticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in systemic lupus erythematosus: a nested case-control study of inception patients. *Lupus* 2007;16(3):157-62. DOI: 10.1177/0961203306075771.
182. Joo YB, Sung YK, Shim JS, et al. Prevalence, incidence, and associated factors of avascular necrosis in Korean patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide epidemiologic study. *Rheumatol Int* 2015;35(5):879-86. DOI: 10.1007/s00296-014-3147-3.
183. Gladman DD, Dhillon N, Su J, Urowitz MB. Osteonecrosis in SLE: prevalence, patterns, outcomes and predictors. *Lupus* 2018;27(1):76-81. DOI: 10.1177/0961203317711012.
184. Dogan I, Kalyoncu U, Kilic L, 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):219-224. DOI: 10.3906/sag-1908-182.
185. Shaharir SS, Chua SH, Mohd R, et al. Risk factors for symptomatic Avascular Necrosis (AVN) in a multi-ethnic Systemic Lupus Erythematosus (SLE) cohort. *PLoS One* 2021;16(3):e0248845. DOI: 10.1371/journal.pone.0248845.
186. Kwon HH, Bang SY, Won S, et al. Synergistic effect of cumulative corticosteroid dose and immunosuppressants on avascular necrosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2018;27(10):1644-1651. DOI: 10.1177/0961203318784648.
187. Faezi ST, Hoseinian AS, Paragomi P, et al. Non-corticosteroid risk factors of symptomatic avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: A retrospective case-control study. *Mod Rheumatol* 2015;25(4):590-4. DOI: 10.3109/14397595.2014.987366.
188. Nagasawa K, Ishii Y, Mayumi T, et al. Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. *Ann Rheum Dis* 1989;48(8):672-6. DOI: 10.1136/ard.48.8.672.

189. Smith FE, Sweet DE, Brunner CM, Davis JSt. Avascular necrosis in SLE. An apparent predilection for young patients. *Ann Rheum Dis* 1976;35(3):227-32. DOI: 10.1136/ard.35.3.227.
190. Cervera R, Doria A, Amoura Z, et al. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev* 2014;13(6):621-9. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.11.007.
191. Tucker LB, Uribe AG, Fernandez M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus* 2008;17(4):314-22. DOI: 10.1177/0961203307087875.
192. Koelmeyer R, Nim HT, Nikpour M, et al. High disease activity status suggests more severe disease and damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2020;7(1). DOI: 10.1136/lupus-2019-000372.
193. Gold EW, Cangemi PJ. Incidence and pathogenesis of alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1979(143):222-6. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/509830>).
194. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1988(234):115-23. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3409564>).
195. Wen Z, Lin Z, Yan W, Zhang J. Influence of cigarette smoking on osteonecrosis of the femoral head (ONFH): a systematic review and meta-analysis. *Hip Int* 2017;27(5):425-435. DOI: 10.5301/hipint.5000516.
196. Cozen L, Wallace DJ. Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus: clinical associations and a 47-year perspective. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1998;27(5):352-4. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9604106>).
197. Starklint H, Lausten GS, Arnoldi CC. Microvascular obstruction in avascular necrosis. Immunohistochemistry of 14 femoral heads. *Acta Orthop Scand* 1995;66(1):9-12. DOI: 10.3109/17453679508994629.
198. Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid syndrome, "the best prophet of the future". *Mod Rheumatol* 2018;28(3):409-416. DOI: 10.1080/14397595.2018.1435988.

199. Hussein S, Suitner M, Beland-Bonenfant S, et al. Monitoring of Osteonecrosis in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol* 2018;45(10):1462-1476. DOI: 10.3899/jrheum.170837.
200. Asherson RA, Liote F, Page B, et al. Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20(2):284-8. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8474066>).
201. Chen S CQ, Xu Y, Fu Q, Feng Y, Chen X, Dai S, Zhao D, Zhan C, Xu W, Wang J, Wang Y, Yu J, Bao C, Zhang C. Associations between glucocorticoids, antiphospholipid antibodies and femur head necrosis in patients with SLE: a directed acyclic graph-based multicentre study. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2021;13. DOI: 10.1177/1759720X211002677. .
202. Sui M, Lin Q, Xu Z, et al. Simultaneous positivity for anti-DNA, anti-nucleosome and anti-histone antibodies is a marker for more severe lupus nephritis. *J Clin Immunol* 2013;33(2):378-87. DOI: 10.1007/s10875-012-9825-6.
203. Sun XY, Shi J, Han L, Su Y, Li ZG. Anti-histones antibodies in systemic lupus erythematosus: prevalence and frequency in neuropsychiatric lupus. *J Clin Lab Anal* 2008;22(4):271-7. DOI: 10.1002/jcla.20248.
204. Zhu KK, Xu WD, Pan HF, et al. The risk factors of avascular necrosis in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Inflammation* 2014;37(5):1852-64. DOI: 10.1007/s10753-014-9917-y.
205. Moskal JT, Topping RE, Franklin LL. Hypercholesterolemia: an association with osteonecrosis of the femoral head. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1997;26(9):609-12. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9316722>).
206. Sung PH, Yang YH, Chiang HJ, et al. Cardiovascular and Cerebrovascular Events Are Associated With Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head. *Clin Orthop Relat Res* 2018;476(4):865-874. DOI: 10.1007/s11999-00000000000000161.
207. Shih-Wei Lai C-LL, Kuan-Fu Liao. Real-World Database Examining the Association Between Avascular Necrosis of the Femoral Head and Diabetes in Taiwan. *Diabetes Care* 2019;42(1):39-43. . DOI: 10.2337/dc18-1258.

208. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol* 2015;173(3):R131-51. DOI: 10.1530/EJE-15-0118.
209. Arfi S, Moreau F, Heuclin C, Kreis H, Paolaggi JB, Auguier L. [Aseptic osteonecrosis in renal transplantation ; apropos of 29 cases]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1975;42(3):162-76. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1101351>).
210. Felson DT, Anderson JJ. Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet* 1987;1(8538):902-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)92870-4.
211. Sagakuchi M TT, Fukushima W, Kubo T Hirota Y. . Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. *Journal of Orthopaedic Science* 2010;2:185-91.
212. Wang A, Ren M, Wang J. The pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: A systematic review of the literature. *Gene* 2018;671:103-109. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.091.
213. Mont MA, Pivec R, Banerjee S, Issa K, Elmallah RK, Jones LC. High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis: Meta-Analysis and Systematic Literature Review. *J Arthroplasty* 2015;30(9):1506-1512.e5. (In eng). DOI: 10.1016/j.arth.2015.03.036.
214. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013;72(8):1280-6. (In eng). DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202844.
215. Zeher M, Doria A, Lan J, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus* 2011;20(14):1484-93. (In eng). DOI: 10.1177/0961203311418269.
216. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Saint-Pastou Terrier C, et al. Repeated pulses of methylprednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: An observational comparative study of the Lupus-Cruces and lupus-

- Bordeaux cohorts. *Autoimmun Rev* 2017;16(8):826-832. (In eng). DOI: 10.1016/j.autrev.2017.05.017.
217. Ono K, Tohjima T, Komazawa T. Risk factors of avascular necrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus under high-dose corticosteroid therapy. *Clin Orthop Relat Res* 1992(277):89-97. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1555361>).
218. Lee J, Kwok SK, Jung SM, et al. Osteonecrosis of the hip in Korean patients with systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome. *Lupus* 2014;23(1):39-45. DOI: 10.1177/0961203313512880.
219. Lavernia CJ, Hernandez VH, Rossi MD. Payment analysis of total hip replacement. *Current Opinion in Orthopaedics* 2007;18(1):23-27. DOI: 10.1097/BCO.0b013e328011a270.