

# Son Gelişmeler Işığında Lupus Nefriti Patogenezi

## *Recent Developments in the Pathogenesis of Lupus Nephritis*

### ÖZ

Sistemik otoimmün bir hastalık olan Sistemik Lupus Eritematosus'da renal tutulum mortalite-morbidite riski olan ve sık görülen ciddi bir komplikasyondur. "Lupus nefriti" terimi primer olarak glomerüler hasarı ifade etmek için kullanılmaktadır. Araştırmalar glomerüler hasara neden olan patogenetik mekanizmalar üzerinde yoğunlaşmıştır ve temel olarak immün aracılı patogenetik mekanizmalar tanımlanmış, otoreaktif B lenfositlerin ürettiği antinükleer otoantikorlar patogeneze sorumlu tutulmuştur. Otoantikorların hedef antijenler ile bağlanarak immün kompleks oluşturması ve bu immün komplekslerin glomerüllerde depolanması renal tutulumun en erken belirtilerindendir. İmmünkompleks depolanmasını takiben Fc reseptör aracılı inflamasyon ve kompleman bağımlı direkt sitotoksikite doku hasarına neden olmaktadır. Lupus nefritinde erken klasik kompleman yolağı proteinleri ile ilgili kusurlar apoptotik cisimciklerin temizlenme kusuruna neden olmakta ve otoimmün CD8 T lenfositlerin sitotoksik etkisi ile artmış olan apoptotik kromatinin yetersiz temizlenmesi patogeneze önemli basamağı oluşturmaktadır. Anti nükleer antikordlardan özellikle anti double stranded DNA (dsDNA) subpopulasyonu nefritojenik olarak kabul edilmektedir ve son bilgiler ekstraselüler dsDNA'nın apoptoza giden hücrelerin ortama saldırdığı kromatin fragmanında nükleozom formunda bulunduğunu göstermiş, kromatin fragmanlarının patogeneze ana rolü oynadığını ortaya koymuştur. Non-immün patogenetik mekanizmalar arasında fokal segmental nekrotizan glomerüler patoloji ile seyreden "pauci-immune" nötrofil bağımlı vaskülitik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Renal prognoz ve tedavi ile ilgili ciddi gelişmeler elde edilmiş olmasına rağmen lupus nefriti patogenezi ile ilgili gelişmeler sınırlıdır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Lupus nefriti, Patogeneze, DNA, Double-stranded, Apoptoz

### ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease with a high incidence of renal involvement during its course contributing to disease morbidity and mortality. All compartments of the kidney may be affected by the disease but the term "lupus nephritis" is used to define glomerular pathology. There have been intensive studies to uncover the mechanisms underlying renal injury. Typically in SLE there are autoreactive B cells producing multiple autoantibodies that react with self antigens, and glomerular immune complexes are believed to be the primary mediators of renal disease. Cellular injury development at sites of immune complex deposition in the glomeruli is facilitated by both Fc receptor-mediated inflammation and direct cytotoxicity of the complement system. Deficiency of early classical complement pathway proteins that lead to defective clearance of apoptotic antigens is also linked to the etiopathogenesis. Among the various autoantibodies, the double-stranded anti-DNA (dsDNA) antibody subpopulation is considered to be nephritogenic. Recent studies have revealed that chromatin fragments are the key elements in the pathogenesis as extracellular dsDNA is found in the form of nucleosome in chromatin fragments. Non-immune pathogenetic mechanisms are also considered. Although there has been a significant progress in lupus nephritis management, advances in pathogenesis is still merging.

**KEY WORDS:** Lupus nephritis, Pathogenesis, DNA, Double-stranded, Apoptosis

**Saba KİREMİTÇİ**  
**Arzu ENSARİ**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Patoloji Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye



Geliş Tarihi : 02.05.2014  
Kabul Tarihi : 12.05.2014

Yazışma Adresi:  
**Saba KİREMİTÇİ**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel : +90 312 595 81 03  
E-posta : sabakiremitci@yahoo.com

## GİRİŞ

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) deri, böbrek, akciğer, kalp, hematopoetik sistem ve beyin başta olmak üzere birçok organı etkileyerek geniş bir klinik heterojenite gösteren sistemik otoimmün bir hastalıktır (1).

### Epidemiyolojik ve Klinik Özellikler

Genellikle doğurganlık yaşındaki kadınlarda (kadın/erkek: 9/1) ortaya çıkan SLE'nin tanısı "American College of Rheumatology" tarafından belirlenen, Tablo I'de gösterilen 11 kriterin en az dördünün olması ile konur (2). SLE insidansı ve prevalansı popülasyona göre her 100.000 kişide sırasıyla 1,4'ten 21,9'a, 7,4'ten 159,4'e kadar değişkenlik gösterir (3). SLE'de kalıtım oranı yaklaşık %66 olup; uyumluluk oranı monozygotik ikizlerde %24-56, dizigotik ikizlerde %2-4 olarak belirlenmiştir (4). Hastalığın hayati organları tutması ve genç popülasyonu etkilemesi tanı, tedavi ve prognozla ilgili çalışmaların giderek artmasına neden olmuştur.

SLE'de renal tutulum mortalite ve morbidite riski olan ciddi bir komplikasyondur. Hastaların yaklaşık %50'sinde ilk prezentasyonda, takip sırasında ise olguların %60'ından fazlasında renal tutulum görülmektedir. SLE'de renal biyopsi hem prognostik bilgi sağlaması hem de tedavi planlamasında tamamlayıcı olması açısından son derece önemlidir. Renal biyopsi incelemesinde böbreğin tüm kompartmanları etkilenmiş olabilir; sıklıkla immün kompleks aracılı glomerüler hastalık, buna eşlik eden tübülointerstisyel değişiklikler (immün depozitli veya depozitsiz) ile damarlarda immün depozit depolanmasından trombotik mikroanjiyopatiye kadar değişebilen bulgular görülebilir. Ancak "lupus nefriti" (LN) terimi primer olarak glomerüler hasarı ifade etmek için kullanılmaktadır. Renal

biyopsi bulgularının klinik korelasyonunu artırmak amacıyla LN klasifikasyonu zaman içinde çeşitli şekillerde modifiye edilmiş, 2003 ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) Lupus Nefriti Klasifikasyonu şeklinde son halini almıştır (5). Tablo II'de gösterilen güncel LN sınıflamasında Klas III, IV ve V LN'nin proliferatif formlarını oluşturmaktadır. Proliferatif form LN genellikle progresif davranış göstermekte ve hastaya belirgin morbidite katmaktadır.

SLE'nin klinik prezentasyonunda genellikle ekstrarenal bulgular dominanttır ve multisistemik klinik bulgular altta yatan renal lezyonların varlığı ve şiddeti ile genellikle korele değildir. Renal tutulum potansiyel olarak idrar değişiklikleri ve serolojik bulgular (Compleman3 seviyesi, otoantikörlerin titresini) ile korelasyon gösterir (6). SLE'nin klinik renal bulguları basitleştirilmiş bir çerçevede 6 farklı şekilde sınıflanabilir;

1. Teleskopik idrar; dominant özellik proteinüridir.
2. Akut veya kronik böbrek yetmezliği
3. Akut nefritik sendrom (± renal yetmezlik)
4. Hızlı progresyon gösteren glomerülonefrit
5. Nefrotik sendrom
6. Trombotik Trombositopenik Purpura/Hemolitik Üremik Sendrom gibi Trombotik Mikroanjiyopatiler, Antikardiyolipin Sendrom, Renal Ven Trombozu ve malign hipertansiyon superimpozisyonu

Bunlardan akut nefritik sendrom, hızlı progresyon gösteren glomerülonefrit ve nefrotik sendrom klinik tabloları proliferatif LN seyrinde görülmektedir. Günümüzde şiddetli LN tedavisi için birçok immünsupresif ajan elde edilebilmektedir; ayrıca diyaliz

**Tablo I:** SLE "American College of Rheumatology" tanı kriterleri.

Kriterler	Tanımlamalar
Malar döküntü	Yanaklarda ve burunda kelebek şeklinde döküntü
Diskoid döküntü	Yüzde veya vücudun başka bölgelerinde yüzeyden kabarık, kızarıklık, iyileştiğinde çökük ve soluk iz bırakan döküntü
Fotosensitivite	Güneş ışığına maruz kalma sonucu oluşan döküntü
Ağızda ülserler	Genellikle ağrılı ülserler
Artrit	Eklem ağrısı, iki veya daha fazla eklemden şişlik
Serozit	Plevra veya perikard inflamasyonu (plevrit veya perikardit)
Renal bozukluk	İdrarda persistan protein veya selüler silendirler
Nörolojik bozukluk	Nöbet veya psikoz
Hematolojik bozukluk	Anemi, lökopeni, lenfopeni veya trombositopeni
İmmünolojik bozukluk	Anti ds-DNA, anti Sm veya anti fosfolipid antikör pozitifliği
Anormal anti nükleer antikörler	Pozitif ANA testi

**Tablo II:** Lupus nefriti 2003 ISN/RPS klasifikasyonu.

Klas I	Minimal Mezangial Lupus Nefriti
Klas II	Mezangial Proliferatif Lupus Nefriti
Klas III	Fokal Lupus Nefriti (A): aktif lezyonlar, (A/C): aktif ve kronik lezyonlar, (C): kronik lezyonlar
Klas IV	Diffüz Lupus Nefriti Diffüz Segmental (IV-S) veya Global (IV-G) Lupus Nefriti (A): Aktif lezyonlar, (A/C): Aktif ve kronik lezyonlar, (C): Kronik lezyonlar
Klas V	Membranöz Lupus Nefriti
Klas VI	İleri Sklerozan Lupus Nefriti

ve nakil seçeneklerinin daha ulaşılabilir olması hastaların yaşam kalitesi ve sağkalım sürelerinde belirgin iyileşme sağlamıştır. Ancak bugüne dek yapılan çok sayıdaki araştırmaya rağmen SLE’de renal hasara yol açan patogenetik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.

### **LN Patogenezi**

SLE genetik, hormonal ve çevresel faktörleri içeren multifaktöriyel bir etiyoloji gösterir (7). SLE patogenezi X kromozomunda bulunan CD40 geni ile ilişkilendirilmiş, bazı patogenetik mekanizmaların self tolerans kaybı ve organ disfonksiyonuna neden olduğu belirlenmiştir (8). Patogenez çalışmalarında sıklıkla en çok etkilenen organlar olan böbrek ve deri araştırılmıştır. Her iki organ tutulumunda da inflamasyon, antikor ve komplemanların depozisyonu ön plandadır ve doku hasarında ana rolü immün kompleksler (IK) oynamaktadır.

### **I. İmmün Aracılı Patogenetik Mekanizmalar**

Renal immün aracılı patogenetik mekanizmalar sırasıyla otoantikorların oluşumu-immün komplekslerin depolanması ve inflamasyon aracılı veya direkt sitotoksiste ile doku hasarlanması şeklinde iki ana başlık altında incelenebilir.

#### **i. Otoantikorların Oluşumu ve İmmün Komplekslerin Depolanması**

SLE’de tipik olarak bazı sitoplazmik ve nükleer self antijenlerle reaksiyon veren antikorlar üreten otoreaktif B hücreleri vardır (9-14). İmmün sistemin doğal ve adaptif efektör kollarının koordine etkileşimleri ile ortaya çıkan otoimmünite ile ilgili çalışmalar tip I transmembran proteinleri üzerinden sinyalleşmenin ve Toll-like reseptör (TLR) aracılı patojen ilişkili moleküler paternlerin (PAMPs) önemini ortaya koymuştur (9-11). Mikrobiyal enfeksiyonların hızlı ve etkili kontrolünü başlattığı bilinen TLR-aracılı sinyal yolları aynı zamanda kronik inflamasyonu ve otoimmün hastalıkları da (SLE gibi)

tetikleyip kalıcı hale getirmekte, efektör ve regülatör T hücreleri aktive etmekte ve toleransı kırarak self-reaktif B hücrelerini stimüle etmektedir (12). Böylelikle otoantikorların salınımı gerçekleşmektedir. Bu otoantikorlar başlıca anti-double-stranded DNA (dsDNA), anti-nükleozom ve anti- $\alpha$ -aktinin antikorları olarak bilinmektedir. Renal hasarda ekstraselüler matriks komponentleri ve hücre yüzey glikoproteinleri gibi intrinsek antijenler otoantikor bağlanması için hedef olabildiği gibi, otoantikorlar dolaşımdaki serbest antijenlere bağlanıp “preformed” immün kompleks oluşturarak veya glomerüler ve damar sirkülasyonunda depolanan antijenlere bağlanıp insitu immün kompleks oluşturarak da etki gösterebilmektedir (15). Glomerüler immün kompleks depozisyonu SLE’de renal tutulumun en erken belirtilerinden biri olarak kabul edilir. Glomerüllerde immün kompleks birikim paterni; immün kompleksin miktarı (dolaşımdaki antigen ve antikor yoğunluğu), spesifitesi, boyutu, doygunluğu ve yüküne bağlı olarak değişkenlik gösterir. Deneysel çalışmalar; kronik düşük seviyeli antijen-antikor kompleksleri ve küçük katyonik komplekslerin subepitelyal mesafede depolanma eğiliminde olduğunu ve bu bölgede podositlere yönelik direkt sitotoksiste ile proteinüriye neden olduklarını göstermiştir. Yüksek afiniteli ve orta boyutlu immün komplekslerin başlangıç olarak mezangiuma yerleştikleri; bunların hızlıca temizlendiği veya minimal/hafif glomerüler hastalığa neden olduğu, ancak daha büyük immün komplekslerin varlığında mezangium ile direkt ilişkide olan subendotelyal alanlarda depolanmanın başladığı gösterilmiştir. Subendotelyal agregatlar büyük boyutlara ulaştığında ve/veya temizlenme mekanizmaları defektif olduğunda; immün komplekslerin endotel altında birikme eğilimi gösterdiği ve endotelyal porlar vasıtasıyla hücrel ve humoral inflamatuvar efektör hücreler ile direkt temas ettikleri ve inflamatuvar reaksiyonu indükleyebildikleri gösterilmiştir (16).

#### **Anti dsDNA Antikorların Rolü**

Antinükleer antikorlardan özellikle anti dsDNA subpopulasyonu nefritojeniktir ve LN patogenezinde çok önemli rol oynar (17). Natif dsDNA’ya bağlanan otoantikorlar ilk olarak 1967’de LN’li hastaların böbreğinde gösterilmiştir (18). Anti-dsDNA antikorlar SLE için oldukça spesifik olup hastaların yaklaşık %70’inde pozitifdir. Sağlıklı bireylerde ve Romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalığı olan bireylerde ise serumda anti dsDNA antikor pozitiflik oranı %0,5’ten daha düşüktür (19). SLE tanı kriterlerinden birini oluşturan anti-dsDNA antikor serum seviyeleri genellikle hastalık aktivitesi ile de ilişkilidir (20). Patogeneze yönelik çalışmalarda anti-dsDNA otoantikorların glomerül bazal membranı (GBM) ilişkili nükleozomları hedef alıp bağlandığı ve döngüde bu antikor-nükleozom komplekslerinin GBM’na yerleşerek depolandığı gösterilmiştir. (21-24). Günümüzde anti-dsDNA antikorlarının nefritojenik olduğuna dair büyük bir fikir birliği olsa da, patojenitelerini nasıl gösterdikleri konusunda bir konsensus sağlanamamıştır. Son çalışmalar anti-dsDNA antikorların hepsinin LN gelişiminde etkili olmadığını; bazı özel anti-



dsDNA antikorlarının hücrel ve moleküler mekanizmaları stimüle ettiğini ve böylelikle nefritojenik-patojenik olduğunu desteklemektedir. Son bilgiler LN patogenezinde kromatin fragmanlarının ana rolü oynadığını işaret etmektedir (25). Apoptoza giden hücreler ekstraselüler ortama kromatin fragmanlarını salmakta ve bu kromatin fragmanları GBM'de birikmektedir. Ekstraselüler dsDNA'nın apoptotik hücrelerden salınan kromatin fragmanında nükleozom formunda bulunduğu ve patojenik anti dsDNA antikorlarının bu nükleozomlarla birleşerek insitu immün kompleks oluşturduğu gösterilmiştir. Kromatin fragmanlarının neden ekstraselüler ortama salındığı henüz netleştirilememiş; olası mekanizmalar içinde otoimmün CD8 T hücrelerin sitotoksik etkisi sonucu artmış kromatin salınımı, artmış apoptotik aktivite, apoptotik kromatinin yetersiz temizlenmesi ve sekonder nekrotik kromatinin azalmış fragmentasyonu öne sürülmüştür (25).

Anti-dsDNA antikorlarının böbreğe spesifik bazı antijenlerle ( $\alpha$ -aktinin4) çapraz reaksiyon gösterdiği de bildirilmektedir (26, 27). Alfa-aktinin4 antijeni glomerüler filtrasyon bariyerinin önemli bir parçası olan podositlerin fonksiyonunda kritik rol oynayan bir proteindir. Aktin iskeletindeki bozulmalar podosit füzyonu ve nefrotik proteinüri ile sonuçlanmaktadır. Alfa-aktinin antijeninin DNA iskeletinin yapısını potansiyel olarak taklit ettiği ve özellikle patojenik anti-dsDNA'nın direkt olarak bu antijene bağlanabildiği gösterilmiştir (28). Anti- $\alpha$ -aktinin antikorlar SLE için spesifik olmamakla beraber, SLE hastasının serumunda gösterildiğinde renal tutulum belirleyicisi gibi görev yapabilmektedir (29, 30).

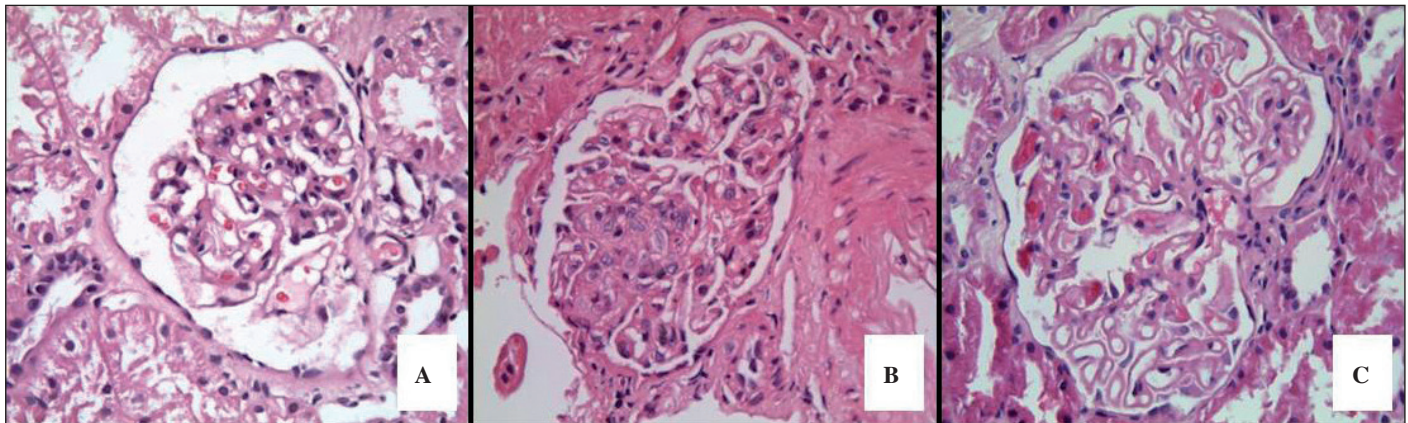
## ii. İnflamasyon ve Direkt Sitotoksiste ile Doku Hasarı

Glomerüllerde immünkompleks depolanmasını takiben Fc reseptör aracılı inflamasyon ve genellikle kompleman bağımlı olan direkt sitotoksiste ile hücre ve doku hasarı gelişir. Hasar alanındaki reaktif lökositler ve immün kompleksler kompleman (C) sisteminin devreye girmesini sağlar. Doğal immün sistemin 3 ana C aktivasyon yolağından (klasik, alternatif ve lektin

yolakları) "klasik" olanı LN'nde etkili ana yolağıdır. Antijen-antikor kompleksinde bulunan IgM'nin Fc kısmına veya IgG'nin C-fixing izotipine C1'in C1q üzerinden bağlanması ile klasik C yolağı başlar ve direkt sitotoksiste ile doku hasarı gelişir (31, 32).

Lupus nefritinde tek başına veya birlikte etki eden çeşitli efektör mekanizmalar pleomorfik glomerüler hasar paternlerine neden olur. Deneyisel otoimmün ve immün kompleks aracılı hastalık modelleri oluşturularak yapılan çalışmalar göstermiştir ki; immün kompleks aracılı glomerüler hasar paternleri; immünglobülinlerin depolandığı bölge, antijen spesifikite, kompleman ve diğer serin proteazlara bağlanabilme ve aktive edebilme kapasiteleri ve hücrel inflamatuvar cevabı uyandırabilme kabiliyetine göre değişkenlik gösterir (33). Buna göre 3 ana glomerüler hasar paterni tanımlanmaktadır; i. *Mezangial patern*; mezangial immün kompleks depolanması ile mezangial hiperselülarite ve matriks artışı olur (mezangial proliferatif LN ve IgA nefropati'de olduğu gibi) (Şekil 1A) ii. *Endotelial patern*; subendotelial immün kompleks depozisyonu olur; lökosit akümüasyonu, endotel hücre hasarı ve endokapiller proliferasyon ile karakterli eksudatif komponent ön planda izlenirken değişen derecelerde mezangial proliferasyon ve kresent oluşumu da görülebilir (proliferatif LN formları, post-infeksiyöz glomerülofrit'te olduğu gibi) (Şekil 1B). Bu patern non-immün mekanizmalarla da ortaya çıkabilmektedir (SLE assosiye lupus antikoagülan sendromu'nda olduğu gibi). iii. *Epitelial patern*; subepitelial immün kompleks depolanması ile karakterli non-eksudatif, non-proliferatif kapiller duvar lezyonu izlenir (İdyopatik veya SLE assosiye membranöz glomerülofrit'te olduğu gibi) (Şekil 1C).

In vivo çalışmalarda SLE patogenezinde erken klasik kompleman yolağı proteinlerinin (C1q, C1r, C1s, C2, C4) hereditör kusur veya eksikliği ile fagositik hücrelerin apoptotik cisimcikleri temizleme kusurunun etkili olduğu gösterilmiştir (34). Nadiren SLE tek bir genin yokluğu ile ilişkili olsa da (C1q veya C4), hastalık sıklıkla birçok gendeki



Şekil 1: A) Mezangial patern; hafif düzeyde mezangial matriks ve selülarite artışı, B) Endotelial patern; segmental endokapiller proliferasyon, C) Epitelial patern; global glomerüler bazal membran kalınlaşması (H&E x400).

bozukluğun kombine etkisi ile ortaya çıkmaktadır. C4 eksikliği self reaktif B hücrelerinin eliminasyonunda azalma ile ilişkili iken, C1q eksikliği nekrotik materyallerin yetersiz eliminasyonu ile ilişkilidir. Konak savunmasında C1q, immün komplekslerin temizlenmesini başlatmanın yanı sıra, hücrelerdeki apoptotik cisimciklerin antikor-bağımsız olarak temizlenmesinde de etkilidir. SLE patogeneziinde apoptotik antijenlerin yetersiz temizlenmesinin önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. SLE hastalarının yaklaşık üçte birinde yüksek afiniteli anti-C1q otoantikorlar tanımlanmıştır (35), ancak bunların patogeneziindeki rolü henüz netleşmemiştir. Ayrıca kan ve dokulardaki bol miktarda nükleer materyale bağlanan antinükleer antikorların da Fc ve kompleman reseptörlerindeki sayısal ve fonksiyonel defekte bağlı olarak yeteri kadar temizlenemediği ve bunun da patogeneziinde etkili olduğu bildirilmektedir (36).

SLE’de direkt immün kompleks aracılı hücre ve doku hasarına ek olarak antifosfolipid veya kriyoglobulin aktivitesi otoantikorlar da trombotik ve inflamatuvar vaskülitik lezyonları teşvik edebilir (37). LN patogeneziinde immün kompleks gibi davranan, inflamatuvar yolakları ve periferik kan T hücrelerini uyaran kriyoglobulin depozitlerinin de etkili olduğu bilinmektedir (38).

## **II. Non-immün Patogenetik Mekanizmalar**

LN’de yukarıda tanımlanan immün kompleks aracılı glomerüler hasar mekanizmalarından farklı olarak immün kompleks birikiminin olmadığı veya minimal olduğu, fokal segmental nekrotizan glomerüler hasara neden olan mekanizmalar da söz konusudur. Bu nekrotizan glomerüler lezyonların oluşum mekanizmalarının sistemik vaskülitlerdeki “pauci immune” glomerülofrit lezyonları ile benzerlik gösterdiği düşünülmektedir (39, 40). Bir grup LN hastasında ANCA tanımlanmış; vaskülit ve “pauci immune” nötrofil bağımlı mekanizmalar ile oluşan glomerülofriti (mikroskopik PAN ve Wegener Granulomatosis’de olduğu gibi) başlatabileceği bildirilmiştir. Hızlı ilerleyen kresentik LN’de ANCA pozitifliği sıklığı (antijen-spesifik ELISA ile MPO-ANCA ve daha az olarak da PR3-ANCA) %30 olarak bildirilmektedir ve bu hastalarda immün kompleks aracılı mekanizmalar ile vaskülitik mekanizmaların örtüşdüğü düşünülmektedir (41).

Deneyisel çalışmalar neticesinde LN patogeneziinde rol aldığı düşünülen diğer non-immün patogenetik mekanizmalar arasında; büyüme faktörleri ile glomerüler hücre proliferasyonunun indüklenmesi, inflamasyonu takiben koagülasyon faktörlerinin aktivasyonu ve fibrin depozitleri ile birlikte kapiller oklüzyon gelişimi, GBM’nin seçiciliğinin bozulması, proteinüri ile glomerüler hiperfiltrasyon, hiperlipidemik hasar, proteaz hasarı, oksidan hasar, sitokin aracılı inflamasyon, vazoaktif hasar ve anormal matriks akümüasyonu gösterilmiştir (42).

SLE hastalığı hayati organları tutan ve morbidite riski yüksek bir hastalıktır. Hastalık tedavisine ve prognozu iyileştirmeye yönelik çabalar etyopatogeneze olan ilgi ve merakın artmasına

neden olmuştur. Renal hasar mekanizmaları büyük oranda aydınlatılmış, prognoz ve tedavi ile ilgili gelişmeler sağlanmış olmakla birlikte halen cevaplanamayan sorular ve son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesi engellenemeyen SLE hastaları vardır.

## **KAYNAKLAR**

1. Duarte C, Couto M, Ines L, Liang MH: Epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, Tsokos G, Buyon J, Koike T, (eds), Systemic lupus erythematosus (5th ed). London: Elsevier, 2011; 673-696
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-1277
3. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS: Epidemiology of systemic lupus erythematosus: A comparison of world wide disease burden. Lupus 2006; 15: 308-318
4. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, Walker A, Mack TM: A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1992; 35: 311-318
5. Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int 2004; 65: 521-530
6. Berden JHM: Lupus nephritis: Nephrology forum. Kidney Int 1997; 52: 538-558
7. Rahman A, Isenberg DA: Systemic lupus erythematosus. N Eng J Med 2008; 358: 929-939
8. Smith-Bouvier DL, Divekar AA, Sasidhar M, Du S, Tiwari-Woodruff SK, King JK, Arnold AP, Singh RR, Voskuhl RR: A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. J Exp Med 2008; 205: 1099-1108
9. Zarembka KA, Godowski PJ: Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products and cytokines. J Immunol 2002; 168: 554-561
10. Marshak-Rothstein A: Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. Nat Rev Immunol 2006; 6: 823-835
11. Von Landenberg P, Bauer S: Nucleic acid recognizing Toll-like receptors and autoimmunity. Curr Opin Immunol 2007; 19: 606-610
12. Lang KS, Recher M, Junt T, Navarini AA, Harris NL, Freigang S, Odermatt B, Conrad C, Itner LM, Bauer S, Luther SA, Uematsu S, Akira S, Hengartner H, Zinkernagel RM: Toll-like receptor engagement converts T-cell autoreactivity into overt autoimmune disease. Nat Med 2005; 11: 138-145
13. Nankaku M, Couser WG: Mechanisms of immune deposit formation and the mediation of immune renal injury. Clin Exp Nephrol 2005; 9: 183-191

14. Cook HT, Botto M: Mechanisms of disease: The complement system and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 330-337
15. Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Pathologic Basis of Disease (7th ed). Elsevier, 2005; 968-970
16. Oates J, Gilkeson GS: Mediators of injury in lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 498-503
17. Mortensen ES, Fenton KA, Rekvig OP: Lupus nephritis: The central role of nucleosomes revealed. *Am J Pathol* 2008; 172: 275-283
18. Isenberg DA, Manson JJ, Ehrenstein MR, Rahman A: Fifty years of anti-ds DNA antibodies: Are we approaching journey's end? *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1052-1056
19. Isenberg DA, Shoenfeld Y, Walport M, Mackworth-Young C, Dudeney C, Todd-Pokropek A, Brill S, Weinberger A, Pinkas J: Detection of cross-reactive anti-DNA antibody idiotypes in the serum of systemic lupus erythematosus patients and of their relatives. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 999-1007
20. ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CG: Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus: A long-term, prospective study. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 634-643
21. Berden JH, Licht R, van Bruggen MC, Tax WJ: Role of nucleosomes for induction and glomerular binding of autoantibodies in lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 299-306
22. Schultz DR, Diego JM: Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and systemic vasculitis: Update of assays, immunopathogenesis, controversies and report of a novel de novo ANCA associated vasculitis after kidney transplantation. *Sem Arthritis Rheum* 2000; 29: 267-285
23. Manson JJ, Ma A, Rogers P, Mason LJ, Berden JH, van der Vlag J, D'Cruz DP, Isenberg DA, Rahman A: Relationship between anti-dsDNA, antinucleosome and anti-alpha-actinin antibodies and markers of renal disease in patients with lupus nephritis: A prospective longitudinal study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R154
24. Balow JE, Boumpas DT, Ausin HA: Systemic lupus erythematosus and the kidney. In: Lahita RG (ed), *Systemic Lupus Erythematosus*, (3rd ed). San Diego: Academic Press, 1999; 657-685
25. Mortensen ES, Rekvig OP: Nephritogenic potential of anti-DNA antibodies against necrotic nucleosomes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(4): 696-704
26. Izui S, Lambert PH, Miescher PA: In vitro demonstration of a particular affinity of glomerular basement membrane and collagen for DNA: A possible basis for a local formation of DNA-anti-DNA complexes in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1976; 144: 428-443
27. Izui S, Lambert PH, Fournie GJ, Turler H, Miescher PA: Features of systemic lupus erythematosus in mice injected with bacterial lipopolysaccharides: Identification of circulating DNA and renal localization of DNA-anti-DNA complexes. *J Exp Med* 1977; 145: 1115-1130
28. Mostoslavsky G, Fischel R, Yachimovich N, Yarkoni Y, Rosenmann E, Monestier M, Baniyash M, Eilat D: Lupus anti-DNA autoantibodies cross-react with a glomerular structural protein: A case for tissue injury by molecular mimicry. *Eur J Immunol* 2001; 31:1221-1227
29. Michaud JL, Lemieux LI, Dubé M, Vanderhyden BC, Robertson SJ, Kennedy CR: Focal and segmental glomerulosclerosis in mice with podocyte-specific expression of mutant alpha-actinin-4. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1200-1211
30. Mason LJ, Ravirajan CT, Rahman A, Putterman C, Isenberg DA: Is alpha-actinin a target for pathogenic anti-DNA antibodies in lupus nephritis? *Arthritis Rheum* 2004; 50: 866-870
31. Markiewski MM, Nilsson B, Ekdahl KN, Mollnes TE, Lambris JD: Complement and coagulation: Strangers or partners in crime? *Trends Immunol* 2007; 28: 184-192
32. Loos M, Colomb M, Petry F, Reid KBM: Early phases of complement activation and innate immunity. *Immunobiology* 2002; 205: 337-339
33. Fries JW, Mendrick DL, Rennke HG: Determinants of immune complex-mediated glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988; 34: 333-345
34. Manderson AP, Botto M, Walport MJ: The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol* 2004; 22: 431-456
35. Uwatoko S, Mannik M: Low molecular weight C1q-binding immunoglobulin G in patients with systemic lupus erythematosus consist of autoantibodies to the collagen like region of C1q. *J Clin Invest* 1988; 82: 816-824
36. Pickering MC, Botto M, Taylor PR, Lachmann PJ, Walport MJ: Systemic lupus erythematosus, complement deficiency and apoptosis. *Adv Immunol* 2000; 76: 227-324
37. Daugas E, Nochy D, Huong du LT, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V, Bariety J, Piette JC, Hill G: Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 42-52
38. Cohen RA, Bayliss G, Crispin JC, Kane-Wanger GF, Van Beek CA, Kyttaris VC, Avalos I, Yu CY, Tsokos GC, Stillman IE: T cells and in situ cryoglobulin deposition in the pathogenesis of lupus nephritis. *Clin Immunol* 2008; 128: 1-7
39. Jennette JC, Falk RJ: New insight into the pathogenesis of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 55-60
40. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ; Collaborative Study Group: The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1298-1306
41. Yu F, Tan Y, Liu G, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH: Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney Int* 2009; 76: 307-317
42. Davis JC, Tassioulas LO, Boumpas DT: Lupus nephritis. *Curr Opin Rheum* 1996; 8: 415-423