

Sistemik Lupus Eritematozus ve Göz

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THE EYE

Mustafa GÜZEY*, Sezin KARADEDE**

* Yrd.Doç.Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

** Prof.Dr., Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, ŞANLIURFA

Özet

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) bir çok organ sistemini etkileyen inflamatuvar ve otoimmün bir bağdoku hastalığıdır. Histopatolojik olarak kapillerlerin ve küçük damarların fibrinoid nekrozlu vaskülit ile karakterize olan hastalıkta göz bulguları özellikle sistemik hastalığın alevlendiği dönemlerde görülür. SLE orbitayı tutabilmekte ve göz kapağında inflamatuvar lezyonlar oluşturabilmektedir. Hatta göz ve beyin arasındaki optik sinir bağlantısı da tutulabilmektedir. Hastalığın klinik belirtileri B hücre sistemindeki yoğun ve karmaşık bir aktivite artışıyla otoantikorların ve immün komplekslerin oluşması, kompleman sisteminin artmış aktivasyonu ve T hücre sistemindeki bozukluğa bağlıdır. Antifosfolipid antikor sendromu ve SLE tedavisinde kullanılan ilaçlar da oküler patolojilere sebep olur. Bu derlemede SLE'un klinik özellikleri, tanı kriterleri, SLE'daki oküler belirti ve bulgular ile tedavi ve tedavinin oküler komplikasyonları incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, Göz

T Klin Oftalmoloji 2000, 9:140-148

Summary

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a "collagen disease" characterized by a numerous autoimmune phenomena with lesions in multiple organ systems. Histopathology shows vasculitis of small vessels and capillaries with fibrinoid necrosis. Ocular manifestations can be seen during the relapses. SLE can involve the orbit (eye socket) and it can produce inflammatory lesions of the eyelids. It may even involve the optic nerve connections from the eye to the brain. The clinical manifestations of SLE, result from massive and complex B-cell overactivity leading to production of a diverse range of autoantibodies, immune complexes, and to activation of complement with a defect in T-cell immunoregulation. Antiphospholipid antibody syndrome and drugs used for treatment of SLE can lead to ocular pathologies. In this overview clinical signs, diagnosis criteria, ocular manifestations, therapy and side effects of the therapy of SLE has been gathered.

Key Words: Systemic lupus erythematosus, Eye

T Klin J Ophthalmol 2000, 9:140-148

Göz, kollajen doku hastalıklarının da içinde bulunduğu birçok sistemik hastalığın seyrinde etkilenmektedir. Yapısındaki yüksek kollajen içeriği ve yoğun vasküler yapısı bu eğilimi açıklamaktadır. Bu hastalıklardan biri de SLE olup sistemik tutulumla birlikte göz tutulumu oranı %3 ile %29 arasında bildirilmektedir. Küçük damarlarda oklüzyon mevcuttur ve bu olay immunoglobulinler, kompleman ve immün reaktanların yerleşmesi sonucu damar duvarında harabiyet, endotelial proliferasyon ve tromboz oluşumuna bağlıdır.

Geliş Tarihi: 31.05.1999

Yazışma Adresi: Dr.Mustafa GÜZEY
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araş. Uyg. Hast. Göz Hastalıkları AD
63100, ŞANLIURFA

SLE'da göz tutulumuna oldukça sık rastlanmasına rağmen hastalığın klinik tanısında kullanılan skorlama sistemleri göz bulgularını kapsamamaktadır. Oysa Reynaud fenomeni, alopesi ve artrit dışında sistemik klinik bulgusu olmayan genç bir kadında bir oftalmolog tarafından episklerit, sklerit ya da periferik keratit saptanması SLE'un erken tanısına yardımcı olabilmektedir. Çoğunlukla göz bulguları ortaya çıkmadan hastalığın tanısı konmakta ise de bazı oftalmolojik bulguların başlamasının hastalığın sistemik seyri açısından da önemli olduğu unutulmamalıdır. Zira sklerit ya da retinal vaskülit gelişimi, artmış sistemik hastalık aktivitesinin bir göstergesi olabilmektedir. Bu göz bulgularının saptandığı olgular yakından takip edilmeli ve uygulanan tedavi modelleri ve dozları gözden geçirilmelidir. Bu bulguların ortaya çıkışından sonraki 2-6 aylık dönemde ani

başlangıçlı ve şiddetli santral sinir sistemi vaskülitleri ve ağır nefrit tablolarının geliştiği gözlenmiştir. Hastalık, ırk ve cinsiyet açısından belirgin özellikler gösterir. Kadınlarda erkeklere oranla 9 kat daha sık görülür ve siyah ırkta görülme sıklığı 1/250 ye kadar çıkabilir. Güney Asyada ise romatoid artrit daha fazla görülür. Çocuklarda ve yaşlılarda görülebilir de özellikle 20-30 yaş arasında doğurganlık dönemindeki kadınlarda görülme sıklığı en fazladır ve erkeklerde kadınlara oranla daha hafif seyretmektedir (1,2).

Patogenez

Günümüzde SLE patogenezinde rol oynayan en muhtemel etken, genetik predispozisyon zemininde gelişen ve bir enfeksiyon etkeni, ilaç ya da bir başka kimyasal ajanın tetiklediği immünoregülasyon mekanizmalarındaki fonksiyon bozukluğudur. Böylece genetik olarak hassas olan organizmada çevresel tetikleyici faktörler T-lenfosit fonksiyonlarını bozmakta, T-lenfositleri ve CD4 hücrelerinin aktif yardımıyla B-lenfositlerden otoantikörler salgınlmaktadır. Hastalığa karşı genetik predispozisyon klas II HLA genleriyle ilgilidir (HLA-DR2, DR3, DRB1; 0301 aleli, DQA1 0501 aleli). Özellikle HLA DQ genotipi, oluşan otoantikörlerin tipini saptayan bir etken olup HLA-DQw2.1 ve HLADQw6 varlığında anti-ro (SSA) ve anti-la (SSB) otoantikörlerinin yapılımlına eğilim vardır. Kompleman genlerindeki defektler de patogenezde önemli rol oynar. C4A ve C4B gen defektleri kandan immün komplekslerin ve virüslerin temizlenmesindeki bir bozuklukla birlikte lupus oluşum riskinin artmasını beraberinde getirir. Son yıllarda yapılmış olan çalışmalar otoreaktif CD4-T hücreleri veya B hücrelerinin hazırlanmasında oluşan apoptotik defektlerin varlığına işaret etmektedir (3).

Hastalığın alevlenme gösterdiği dönemlerden hemen önce çözünebilir interlökin-2 (IL-2) reseptörleri (CD25) ve çözünebilir CD27 moleküllerinin serum düzeylerinde artma gözlenmiştir. Yine CD4, yardımcı T hücrelerinin TH2 alt grubundan köken alan IL-4, IL-6, IL-10 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi sitokinlere ait yüksek gen baskınlığına da rastlanmıştır. IL-8 düzeyi de hastalığın aktivitesiyle korelasyon göstermekte olup özellikle damar endoteline karşı antikörlerin oluştuğu vaskülit ve nefrit tablolarında artış göstermektedir. Otoantijen ya da otoantikörlerin yer aldığı immün komplekslerin oluşmasıyla başlayan SLE de, hedef dokularda bu depozitlerin yerleşimini kompleman aktivasyonu, inflammatuar hücrelerin immün kompleks bulunan bölgelere kemotaksisi ve bu hücrelerden preteolitik ve kollajenolitik enzimlerin salınımı ile doku tahribinin gelişimi izler (4,5).

Tablo 1. Sistemik Lupus Eritematozus klasifikasyon kriterleri

1. Malar raş
2. Diskoid lupus
3. Fotosensitivite
4. Oral veya nazofarengeal ülserler
5. Eroziv olmayan artritler
6. Serözitler (Plörit, perikardit)
7. Renal bozukluklar (proteinüri, nefrit)
8. Nörolojik bozukluklar (Psikozlar)
9. Hematolojik bozukluklar (Hemolitik anemi, lökopeni, lenfopeni veya trombositopeni)
10. İmmünolojik bozukluklar (LE hücresi, anti-DNA antikörleri SM testi pozitifliği veya sifiliz testi yalancı pozitifliği)
11. Anti-nükleer antikör

Klinik Tanı ve Ayırıcı Tanı

Hastalık devamlı ilerleyen bir gidişten çok ataklarla alevlenen inişli çıkışlı bir seyir gösterir. Yaşam beklentisi genellikle iyidir. Hastaların en az %90'ı 10 yıl sonra da hayatta kalmaktadır. Böbrek ve beyin tutulumu hastalığın prognozunu kötüleştirir (2). Hastalığın tanısı klinik tabloya ve laboratuvar araştırmaların sonuçlarına göre konur. 1982'de Amerikan Romatoloji Derneğinin açıkladığı tanı sistemi 8 klinik belirtiyi ve 3 laboratuvar bulguyu temel alır (Tablo 1). Buna göre bu 11 bulgu ve belirtinin 4 tanesinin pozitif olması tanıyı koydurur (6). Fakat Anti-Nükleer Antikör (ANA) veya çift sarmallı DNA antikörlerinin saptanması da tanıya götürür. Zira aktif hastalık sırasında bunların negatif olması çok nadirdir. Sjögren sendromuyla birlikte görülen SSA ve SSB antikörleri veya Reynaud fenomeniyle birlikte görülen ve hastalığın klinik seyriyle korelasyon gösteren diğer antikörlerin gösterilmesi de tanıya yardımcıdır. Her zaman klinik tabloyla uyum göstermese de serumdaki ANA ve anti-DNA antikör titreleri hastalığın aktivitesinin izlenmesinde yardımcı olur. Son yıllarda bu hastalarda antifosfolipid antikörleri de dikkat çekmeye başlamıştır. SLE de sifiliz testlerinin yanlış pozitif sonuç vermesinden de sorumlu olan bu antikörlerin, tromboza eğilimi fazla olan, ya da sık düşük yapan SLE'lu hastaların serumlarında yüksek seviyelerde bulunduğu gözlenmiştir (1,5).

SLE ayırıcı tanısına subakut bakteriel endokardit, sarkoidoz, tüberküloz, lenfomalar, septisemi, AIDS, romatoid artrit ve Wegener granülomatozu girer (2) (Tablo 2). Çeşitli ilaçlar da SLE benzeri hastalık tabloları oluşturabilirler. Bunlardan başlıcaları hidralazine ve prokainamid grubu ilaçlardır. Bu ilaçları alan bir çok hastada ANA pozitif olmakta fakat hepsinde klinik tablo yerleşmemektedir. Anti-DNA antikörleri genellikle sap-

Tablo 2. Sistemik Lupus Eritematozus ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar

-Subakut bakteriel endokardit
-Sarkoidoz
-Tüberküloz
-Lenfomalar
-Septisemi
-Romatoid artrit
-Wegener granülomatozu
-AİDS

Tablo 3. İdiopatik lupus ve ilaca bağlı lupus arasındaki farklılıklar

	İdiopatik Lupus	İlaca Bağlı Lupus
Anti DNA antikorları	+	-
Olgu Yaşı	Genç	Genç/Yaşlı
Cinsiyet Ayrımı	Var	Yok
Deri Tutulumu	Ağır	Hafif
Böbrek Tutulumu	Ağır	Hafif

tanmaz. İlaçların nükleer antijenlerle reaksiyona girerek immunojen bir ilaç-antijen kompleksi yarattığı düşünülmektedir. İlaca bağlı lupus ve idiyopatik lupus arasında bazı klinik farklılıklar vardır. İlaca bağlı olan hastalık daha ileri yaşlarda da görülebilmekte, bariz bir cinsiyet ayrımı göstermemekte, deri ve böbrek tutulumu daha hafif seyretmektedir (Tablo 3). Hastalık tablosu ilaç kullanıldığı müddetçe devam eder. SLE hastaları ilaç allerjisine karşı çok duyarlıdır, bu nedenle sülfonamidler, oral kontraseptifler idiyopatik SLE'ü alevlendirebilirler.

Sistemik Bulgular

En sık sistemik tutulum kas ve iskelet sistemindedir. Tenosinovit en sık rastlanan bulgudur, hafiften şiddetliye ataklar halinde seyredenden, devamlı progresif seyreden tipe kadar çeşitli şekillerde olabilir. Miyalji oldukça sıktır ve myozit görülebilmektedir. Eklem tutulumları genellikle proksimal interfalangeal, metakarpofalangeal eklemler ile bilekler ve dizlerde yoğunlaşmıştır. Ağır artiritli olgularda bile eklem erozyonları nadirdir. SLE'un klasik deri bulgusu olguların yaklaşık %30'unda ve yüzde görülen kelebek şeklindeki döküntülerdir. Kafa derisi, alın, kulaklar, göğüs, sırt ve üst kol tutulan diğer bölgelerdir. Deri lezyonları eritemden atrofik lezyonlara varan bir çeşitlilik gösterebilir. Deri

lezyonlarından yapılan biyopsi, tanıya yardımcı olacak tipik patolojik değişiklikleri ortaya koyar. Diğer deri bulguları alopesi, fotosensitivite ve ilaç allerjisine eğilimdir. Deride lezyon gelişen her olguda sistemik hastalık görülmez. SLE'da böbrek tutulumu klinik olarak %40-50 oranında iken, neredeyse her hastada biyopside patolojik değişikliğe rastlanmıştır. Bu bulgular SLE'a özgü değildir ancak prognozunu tayini açısından yardımcıdır. Dolaşan immün komplekslerin birikmesi ve kompleman aktivasyonu ile glomerulonefrit oluşur. Eğer asemptomatik proteinüri, hematüri, nefrotik sendrom veya böbrek yetmezliği bulguları varsa tablo ağırdır ve hipertansiyon genellikle böbrek tutulumuna eşlik eder. Hastalığın en sık görülen nörolojik bulguları nöropsikiyatrik bozukluklar, transvers myelit, migrenöz baş ağrıları ve benign intrakranial hipertansiyondur. Beyin patolojileri içinde vaskülit pek görülmez ve nörolojik belirtiler trombotik epizodlar, antinöronal antikörler veya kan-beyin bariyerinin bozulmasıyla ilgilidir. Yüksek doz steroid tedavisi de psikiyatrik bozukluklar oluşturabildiğinden tanıyı zorlaştırabilir. Plevral efüzyon, perikardit ve miyokardit de görülebilir. Normokromik-normositer anemi oldukça sıktır ve hemolitik anemi de nadiren görülebilmektedir. Nötropeni, lenfositopeni ve trombositopeni de oldukça sık görülen kan bulgularıdır. Eritrosit sedimentasyon hızı özellikle ataklar sırasında artar (1,7).

Göz Bulguları

Aktif lupus hastalığı, anti-fosfolipid antikor sendromu ve hastalığın tedavisi için kullanılan ilaçlar göz ve çevre dokularda patolojilere sebep olurlar. Konjonktiva, retina, koroid, sklera ve siliyer cismin damarlarında, bazal membranlarda, siliyer cismin ve konjonktivanın periferik sinirlerinde, immün kompleks birikimleri görülür. Bu birikimler klinik olarak vaskülit şeklinde kendini gösterir. Lupus antikoagülanı ile ilişkili okluziv retinal vasküler hastalık iyi teşhis edilmelidir. Zira antienflamatuvar tedavinin yanında antitrombotik ve antikoagülanlarla tedavi edilirler. Tedavide kullanılan ilaçların etkileri hastalığın etkilerinden ayrılmalıdır. Kortikosteroidler katarakt ve glokoma neden olabilirken antimalaryal ilaçlar retinotoksik değişiklikler ve nadir de olsa korneada birikimler oluşturabilirler (2).

A. Orbital Tutulum ve Proptozis

Orbital tutulum nadirdir fakat uzun süredir SLE ve sistemik myoziti olan hastalarda ekstraoküler kasların myoziti bildirilmiştir. Jeneralize myozit de SLE'un nadir görülen bir diğer komplikasyonudur. Bu hastalarda kas orijini enzimler, özellikle kreatin kinaz seviyesi yüksektir. Ayrıca süperior oblik kasın tenosinovitine bağlı sekonder Brown Sendromu da bildirilmiştir (8). SLE'de yağ dokusunun inflamasyonu Lupus

Erythematosus Profundus olarak bilinir. Subkutan nodül oluşumları ve pannikülit de nadir görülen diğer lezyonlardır (9,10).

B. Konjonktival ve Korneal Tutulum; Sekonder Sjögren Sendromu

SLE'da kuru göz sendromu hiç de nadir değildir. Genellikle göz kapakları arasındaki bölgenin Rose Bengal kırmızısı ile boyanmasıyla en iyi gösterilebilen hafif seyirli bir tablodur. SLE'da sekonder Sjögren sendromunun görülme oranı %1'den %98'e kadar geniş bir aralıkta bildirilmiştir (5). Spaeth, SLE için hastaneye yatan ve Schirmer testi sonuçları normal olan hastaların %88'inde flöreseinle de boya alan yüzeysel keratit teşhis etmiştir (2,11). SLE'da Sjögren sendromlu olguların göz yaşındaki IgA seviyesi normalden farklı değilken, serum IgA, IgM ve IgG seviyeleri normalden yüksek bulunmuştur ve Wegener Granülomatozunda görülen marjinal korneal ülserler SLE'da da nadiren görülebilir. Kollajen vasküler hastalığı ve kuru gözü olan olgularda da ön segment ameliyatları sonrasında steril kornea ülserasyonlarının sıkça geliştiği bildirilmiştir (12). Biz de 42 yaşında SLE'lu ve bilateral kortizon kataraktı olan bir kadın olgumuzda katarakt ekstraksiyonu sonrasında steril kornea ülserasyonuna rastladık. Uzun süren SLE'da keratoendotelite bağlı olarak geçici kornea ödemi görülebilir. Bu geçici keratoendotelit 4 haftalık topikal ve sistemik kortikosteroid tedavisine iyi cevap verir (13). Viral, bakteriyel ve otoimmün orijinli konjonktivitelere de sıkça rastlanır. Frith ve arkadaşları kronik kutanöz Lupus Eritematozus olgularında alt kapakta tarsal plaklara bağlı konjonktiva skarı ve semblefaron oluşumuna rastlamışlardır (14).

C. Sklerit - Episklerit, Üveit

Sklerit, SLE'un sık görülen göz bulgularındandır. SLE'un ilk klinik bulgusu episklerit ya da sklerit olabilir. Bu nedenle izole skleriti olan her olguda SLE'da akla gelmelidir. Genellikle difüz veya nodüler ön sklerit şeklindedir ve fazla nekroz oluşturmayıp topikal tedaviye cevap vermeyip sistemik steroidlere iyi cevap verir. Alevlenmeler sistemik hastalığın ilerlemesiyle daha da sıklaşır ve renal tutulumla korelasyon gösterir. Kronik romatoid artritte görüldüğü gibi SLE'da da skleromalia perforans oldukça nadir olarak görülür. Üveit, SLE'un çok nadir bir göz bulgusudur ve retinal vaskülit olmadan da gelişebilmektedir (2).

D. Geçici Miyopi

Hastalığın alevlendiği dönemlerde ağır kemozisle birlikte miyopi de görülmüştür. Bu miyopinin ağır kemozise bağlı kurvatür değişikliğine ve lensle siliyer cisimin yine kemozis nedeniyle öne itilmesine bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür. Bu semptomlar hastalığın seyri ile yakından ilgilidir ve steroid tedavisine iyi cevap vermektedir (15).

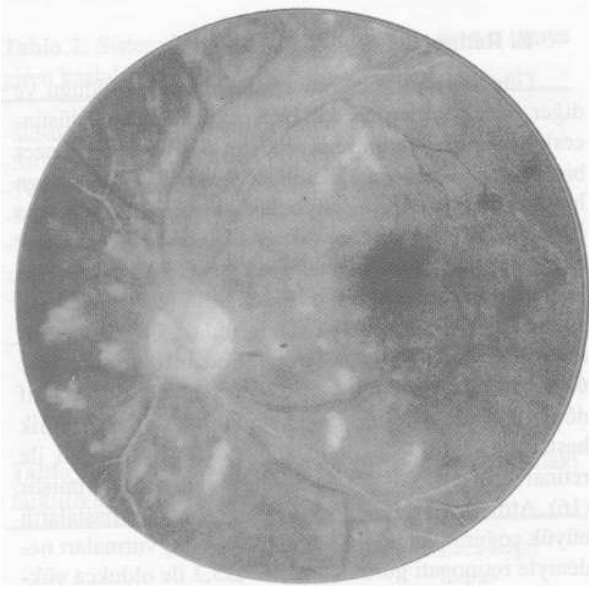
E. Retinopati

Günümüzde lupus retinopatisinin özgül olduğu ve diğer retinopatilerden kolayca ayrılabilceği düşüncesinin yanlış olduğu anlaşılmıştır. SLE'dakine benzer bir retinopati tablosu sistemik hipertansiyonda, malign hastalıklarda, ciddi enfeksiyonlarda ve diabette de ortaya çıkabilmektedir. SLE'a eşlik eden retinopati, sistemik hipertansiyon, vaskülit, anemi ve vasküler tıkanıklıklara bağlı değişikliklerin bir birlikteliğidir (2). Retinopati, sistemik hastalığın aktif fazlarında görülme eğilimindedir. Gold ve arkadaşları tarafından 10 yıl süresince 61 hasta takip edilmiş ve %3,3'ünde, hastalığın aktif dönemlerinde retinopati saptanmıştır. Sistemik hastalığın etkili tedavilerle kontrol altına alınması ile retinal lezyonlarda dramatik düzelmeler gözlenmiştir (16). Atmaca ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastaların büyük çoğunluğunun ileri dönemlerde baş vurmaları nedeniyle retinopati görülme oranı %35,3 ile oldukça yüksek bulunmuştur (17). Lanham ve ark. SLE tanısıyla takip edilen 52 hastanın 15'inde retinopati saptamışlardır. Fakat retinopati gelişimi hastalığın nörolojik ve dermatolojik bulguları ile ilişkili bulunmamıştır (18). Bizim olgularımızda bu oran %28,13'dür. SLE'un göz dibi bulguları görülüş sıklığına göre, kanamalar, atılmış pamuk görünümlü eksudalar, arteriovenöz çaprazlaşma değişiklikleri, arteriollerin daralması, retina ödemi, papilla ödemi, sert eksudalar, mikroanevrizmalar şeklinde sıralanabilir (19) (Şekil 1a, 1b). SLE retinopatisi hakim olan lezyona göre 3 başlık altında incelenebilir.

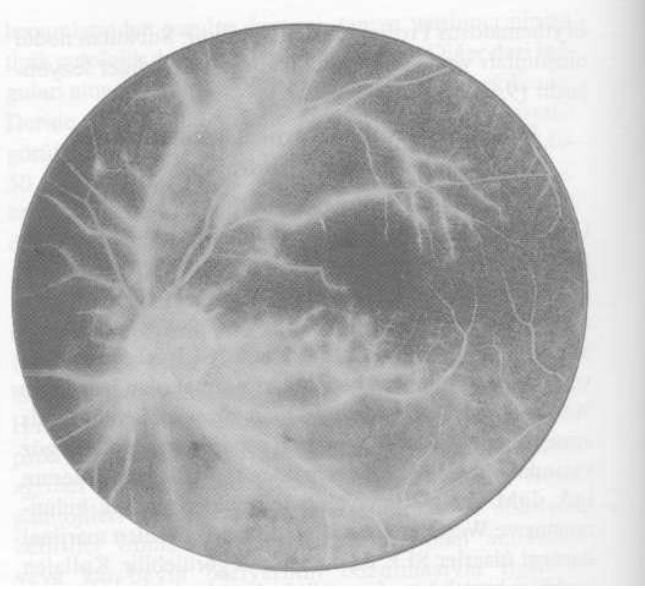
1. Fokal iskemi
2. Ağır retinal vasküler oklüzyonlar
3. Proliferatif lupus retinopatisi

Fokal iskemileri olan hastalarda atılmış pamuk görünümlü yumuşak eksudalar, Roth lekeleri, retinal kanamalar veya disk ödemi görülür (17-19). Atılmış pamuk görünümlü yumuşak eksudalar daha çok hastalığın aktif dönemlerinde ortaya çıkar. Oluşumu için hipertansiyonun mutlak varlığı gerekmez. Retinanın küçük damar vaskülitine bağlı olarak da gelişebilir. Retinal kanamalar ve Roth lekeleri ise hastalığın alevlenmesinden çok, bir anemi ve trombositopeniye işaret eder. Genellikle immüno-supresif ilaç alan bu hastalarda subakut bakteriel endokardit ve septisemi gelişebileceği de unutulmamalıdır (2).

Ağır retinal vasküler oklüzyonların olduğu ikinci grupta patolojiler genellikle retinal arteriollerde, daha seyrek olarak da periferik ve santral retinal venlerde (Şekil 2). Oklüziv vaskülit, retinal arterioller ve venüllerin tamamının tıkanması ve ağır görme kaybı ile sonuçlanabilir (20,21). Ayrıca oral kontraseptif kullananlarda retinal akımın yavaşladığı ve böylece antijen-antikor



Şekil 1a. SLE'lu bir olguya ait fundus fotoğrafı görülmektedir. Atılmış pamuk görünümlü eksudalar ve intraretinal hemorajiler dikkati çekmektedir.



Şekil 1b. Aynı olguya ait Fundus Flöresein Anjiografisi görülmektedir. Kapiller non-perfüzyon alanları yanı sıra, damarlardaki boyanma retinal vaskülit varlığına işaret etmektedir.

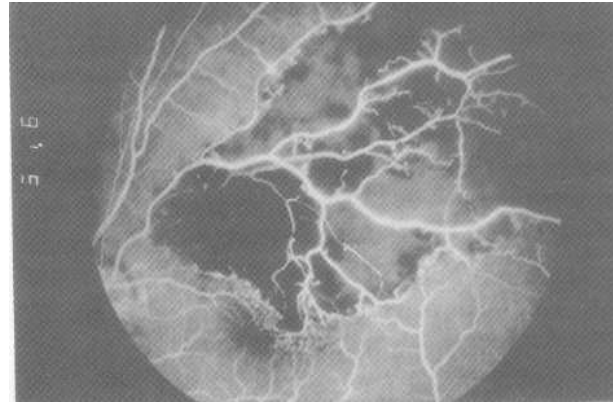
kompleksi ile damar duvarı arasındaki etkileşim süresini uzatarak nekroza sebep olduğu bildirilmiştir. Histopatolojik incelemelerde retinal arteriollerin vaskülit olmaksızın da tıkanabildiği görülmüştür. Yüksek doz kortikosteroid uygulamaları tıkanma sürecini durdurabilmektedir (22,23).

Proliferatif lupus retinopatisi büyük retinal damarların tıkanmasına bağlı olarak gelişen ağır bir iskeminin sonucudur. Optik sinir başında ve retinada ortaya çıkan neovaskülarizasyonlar ile karakterizedir (20,24) (Şekil 3). Yeni oluşan damarlardan vitreus içine kanamalar olduğu da bildirilmiştir (18,25).

F. Optik Nöropati

SLE'lu hastalarda optik nöropati görülme oranı %0,7 ile %2 arasında değişmektedir. SLE'da optik sinir tutulumunun histopatolojik görünümü demiyelinizasyondan akson nekrozu yapan ciddi bir vaskülopatiye kadar değişik şekiller gösterebilir. Demiyelinizasyonun küçük damarların iskemik hastalığına bağlı olduğunu belirten görüşler de vardır (26-30). Diabetes mellitusta da benzer bir durum söz konusudur. Ancak diabetik mikroanjiyopati metabolik bozukluklara bağlı iken, SLE'da otoimmün bir mekanizma söz konusudur. Hastalar akut ağrısız görme kaybı, altitudinal veya arkuat görme alanı defektleri ve optik disk ödemi, tipik ön iskemik optik nöropati tabloları gösterebilirler (31,32).

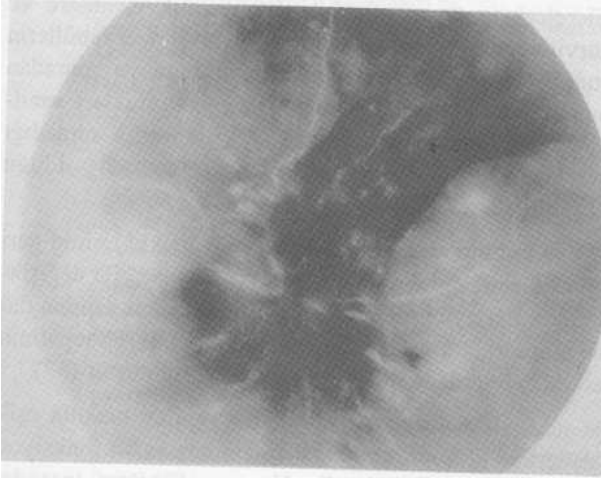
Olguların bir kısmı da benzer klinik tabloyla fakat normal bir optik sinir başı görünümüyle yani arka



Şekil 2. Ven dal oklüzyonu saptanan SLE'lu bir olguya ait Fundus Flöresein Anjiografisi görülmektedir. Arter ve ven çaplarındaki düzensizlik; daralmalar ve reaktif genişlemeler ile retinada yaygın non-perfüze alanlar dikkati çekmektedir.

iskemik optik nöropati tablosuyla başvururlar. Bazı olgularda bu tabloya orbital ağrı da eklenebilir. Ayrıca görme alanı defektleri de kendisini santral skotom olarak gösterebilir ve böylece optik nöriti taklit eden bir tablo ortaya çıkabilir (30-32).

Özellikle genç ve kadın hastalarda tek veya çift taraflı optik nöropatinin hangi tipi gelişirse gelişsin altındaki nedenin SLE olup olmadığı araştırılmalıdır.



Şekil 3. SLE'lu bir olguya ait fundus fotoğrafında vasküler patolojilerin yanı sıra yoğun fibrovasküler proliferasyonlar ve retinal traksiyon varlığı dikkati çekmektedir.

SLE'da homonim hemianopik görme alanı defektlerine ön görme yolları patolojilerine kıyasla daha seyrek rastlanır. Bu da daha geniş çaplı damarların tutulduğuna işaret eder. SLE'daki retinopati ve nöropatide steroid tedavisine olan yanıt değişkenlik göstermektedir. Genellikle görme prognozunun iyi olmadığı optik nöropati tablosunda kortikosteroid tedavisinin yararı kısıtlı kalmaktadır. Son yıllarda intravenöz siklofosfamidde yararlı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (33). SLE'da seyrek görülen okülomotor sinir felci ve internükleer oftalmopleji tablosu beyin sapının tutulumuna bağlı olarak da gelişebilmektedir (2,34). Nadir olarak görülen diğer nörooftalmolojik bulgular abusus paralizisi ve psödötümör serebridir (35).

G. Koroidopati

SLE'da gebelik toksemisi, malign hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC), Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP) ve Good-Pasture sendromundakine benzer şekilde retina pigment epiteli ve sensoriyal retinanın lokalize seröz dekolmanı bildirilmiştir. Gebelik toksemisi ve böbrek hastalığında seröz dekolmanın oluşumu hipertansif koroidopatiye bağlanır. Histopatolojik incelemelerde ve hayvan deneylerinde koroid damarlarının tıkanması ve subretinal sahaya sıvı transüdasyonu gösterilmiştir. Koroid damarlarının tıkanması, DIC ve TTP'da trombüs oluşumuna, malign hipertansiyonda ise fibrinoid nekroza bağlı iken, SLE'daki koroidal vaskülopati lupus nefritine bağlı hipertansiyon, vaskülit veya her ikisinden köken almaktadır. SLE'lu gözlerin histopatolojik incelemelerinde mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu, koroid damarlarında im-

münoglobülin ve kompleman birikimi, buna bağlı vaskülit ve RPE hasarı gösterilmiştir (36-38). Saf koroidal tutulum SLE'da sık rastlanan bir bulgu değildir. Yukarıda belirtilen lokalize seröz dekolman yanında santral seröz retinopati, subretinal neovaskülarizasyon ve ön üveitle seyreden koroidal tutulumlar bildirilmiştir (39-41). Son yıllarda tekrarlayan arteriel ve venöz trombozları olan SLE'lu hastaların önemli bir kısmında yeni bir risk faktörü saptanmıştır. Bu da radyoimmunoassay (RIA) yöntemi ile gösterilebilen anti-kardiolipin antikordur. Trombüs oluşumu ile anti-kardiolipin antikordur arasındaki ilişki ilk olarak SLE'lu hastalarda gösterilmiştir (42). Gerçekten de son yıllarda kanda tesbit edilebilen tek anomalinin yüksek anti-kardiolipin antikordur olduğu birçok oklüziv damar hastası saptanmıştır (43). Anti-kardiolipin antikordur fosfolipidlere karşı oluşturulan antikordur olup VDRL testinin yanlış pozitifliğinden ve lupus antikoagülanlarının varlığından da sorumludurlar (44). Bir çalışmaya göre antikardiolipin antikör titresi yüksek olan hastalarda oklüziv oküler vasküler hastalık %8 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur (45). ANA negatif olan ancak yüksek anti-kardiolipin antikordur saptanan bazı olgularda retina damarlarında iskemik değişiklikler, vaskülit, ağır retinopati, retina ve koroidde damar tıkanıklığı bildirilmiştir (46-48). Bu antikordur hücre membranındaki fosfolipid antijenlere bağlanmakta böylece onların agregasyonuna sebep olmaktadır. Ayrıca bu antikordurın prostasiklin yapımını engelleyerek endotel hücrelerini direkt olarak etkiledikleri de bildirilmiştir (49,50). SLE'da retinal vaskülitin olmadığı ve seröz retina dekolmanı ile birlikte olan koroidopati sistemik kortikosteroid ve immünosupresif tedavilere bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir (51).

Diskoid Lupus Eritematozus

Diskoid Lupus Eritematozus (DLE) tek başına dermatolojik bir hastalık olarak ortaya çıkabileceği gibi SLE ile birlikte de görülebilir. DLE, tipik bir benign kronik deri hastalığıdır. Özellikle yaygın deri lezyonları gösteren formu başta olmak üzere hastaların yaklaşık %25'inde laboratuvar anomalilere rastlanır. SLE'lu hastaların %10-20 kadarında diskoid deri lezyonları hastalığın ilk bulguları şeklindedir. En sık klinik belirtiler deride olmasına rağmen, seröz membranlar, eklemler, böbrek ve gözler de sistemik tutulumla birlikte etkilenebilir. SLE'un bir çok klinik belirtisi üç temel immün mekanizmadan birinin oluşturduğu iltihabi cevap sonucu oluşmaktadır. Bunlar hücre membranına bağlı antijenlerin spesifik antikordurlarla harab edilmesi (hemolitik anemide olduğu gibi), antijen-antikör komplekslerinin dokularda birikmesi (glomerüler immün kompleksler) veya endotelial prostasiklin yapımına karışarak damar tıkanıklığına ve enfarktüse sebep olan spesifik

anti-fosfolipid antikorlarının oluşumu şeklindedir. Bu temel mekanizmalar SLE ve kronik DLE'da görülen oftalmik belirtilerin birçoğunu açıklamaktadır. DLE'da blefarit, kirpiklerde dökülme ile birlikte kornea ve konjunktiva tutulumu da görülebilmektedir. Blefaritli olgularda erken tanı konması, deformitelerin önlenmesi açısından önemlidir (52,53).

Tedavi

SLE'da göze ait patolojilerin tedavisi sistemik tablonun başarılı tedavisi yanında göz yaşı replasmanı, punktal oklüzyon ve göz kapağı hijyeni gibi daha çok kuru göze yönelik tedavileri kapsamaktadır. Oral yolla uygulanan hidroksiklorokin cilt bulguları yanında göz bulgularının tedavisinde de oldukça iyi sonuç vermektedir. Monoterapinin yetersiz kaldığı olgularda tedaviye klorokin ya da kinakrin eklenebilmektedir (54). Gözü de kapsayan damar patolojileri ile sklerit varlığı sistemik kortikosteroid tedavisini gerektirmektedir. Genellikle günde tek doz yetersiz olup, günlük toplam doz 2-4'e bölünerek uygulanmaktadır. Yüksek dozda uzun süre steroid tedavisi gerekliliği alternatif immünomodülatör ajanların aranmasına neden olmuştur. Siklofosfamid bunların arasında en etkili olanıdır. Ağır seyreden kötü prognozlu olgularda steroid, klorokin, azotiopürin ve siklofosfamidin kombine uygulandığı agresif tedavi şemaları gerekebilmektedir. Seçilmiş olgularda kullanılan diğer tedaviler metotreksat, intravenöz gama-globülin ve plazmaferezdir. Dirençli DLE lezyonlarında ilave olarak klofazimin veya zafliprin kullanılabilir (1,55).

Klorokin Retinopatisi

Klorokin fosfat ve onun bir derivativesi olan hidroksiklorokin sülfatın kümülatif doza bağlı olarak makulopatiye neden olduğu bilinmektedir. Klinik olarak gözlenebilen komplikasyonlar korneal birikimler, göz kapaklarında pigmentasyon kaybı, retinada pigment epitel hasarı ile birlikte görme kaybıdır. Genellikle erken fundus bulgusu makuladaki pigmenter değişikliklerdir. Zamanla tipik öküz gözü manzarasına doğru bir değişim olur. Görme alanı normal olabileceği gibi para ve perisantral skotomlar görülebilir. Ayrıca periferik görme alanı daralması ve merkezi görmenin kaybına da rastlanabilir. Seyrek olarak da retinitis pigmentozaya benzeyen bir periferik pigmenter dejenerasyon gözlenebilir. Daha önce retinasında klorokin toksisitesi olduğu bilinen bir hastanın elektron mikroskopik incelemesinde, nöral retinanın ganglion hücrelerinde membranöz sitoplazmik cisimler ve kurvilinear tübül artıkları bulunmuştur. Bu artıklar aynı zamanda iç nükleer tabakada, fotoreseptör hücrelerinin iç segmentlerinde, retina pigment epitelinde ve siliyer cismin düz kas hücrelerinde de bulunmuştur. Ekstraoküler kasların çizgili kas

hücrelerinde de membranöz sitoplazmik cisimlere ve kurvilinear tübüllere rastlanmıştır. Kurvilinear tübüllerin endoplazmik retikulum derivelere olduğu ve sonradan membranöz sitoplazmik cisimleri oluşturdukları sanılmaktadır. Bu yapılanmanın SLE'ya spesifik olmadığı ve kronik bir doku harabiyetinin sonucu olduğu düşünülmektedir (56).

Klorokine bağlı ikincil retina değişikliklerinin geri dönüşümsüz olduğu ve ilaç tedavisi kesilse bile değişikliklerin ilerleyici olduğu bildirilmiştir. Fakat yapılan daha kapsamlı araştırmalar sonucunda bu retinopatinin erken evrelerde geri dönebildiği de görülmüştür (57).

Mavi ve kırmızı uyarılarla yapılan makula eşik testlerinin klorokin retinopatisi için hassas bir fonksiyon testi olduğu bilinmektedir. Hem postmortem insanda, hem de hayvanlarda yapılan histopatolojik incelemeler retinadaki harabiyetin erken klinik belirtilerden çok daha önce başladığını ortaya koymuştur. Sanıldığı gibi aksine oftalmoskopik olarak gözlenebilen değişiklikler ortaya çıkmadan önce ve çok düşük dozlarla dahi retinada hasar başlayabilmektedir (58,59).

Klorokin Keratopatisi

Antimalaryal ajanlardan klorokin, hidroksiklorokin, kinakrin ve amodiakin korneada, çoğunlukla zararsız depozitlerin oluşumuna neden olabilmektedirler. Günde 1000 mg gibi yüksek dozlarda klorokin kullanımıyla 3 hafta gibi kısa bir sürede oluşabilen bu patoloji günde 100 mg uygulama ile ancak birkaç yılda ortaya çıkabilmekte ve ilacın kesilmesiyle birlikte depozitlerin çoğunlukla kaybolduğu görülmektedir. Depozitler santral korneada ve epitel katında yoğunlaşmakta ve periferik doğru yoğunlukları azalmaktadır. Birikimler hücrelerin lizozomlarında gerçekleşmektedir. Patoloji bazı olgularda epitel aşım ön stromaya ve buradaki nöral yapılara da zarar verebilmektedir. Erken evrelerde opasiteler yaygın, ince, punktat gri depozitler şeklinde iken ilacın kullanımı sürdürülürken depozitler sarı yeşil pigmente çizgiler haline dönüşerek kornea santralinde görülür hale gelmektedirler (60, 61). Korneal lezyon gelişiminin klorokin retinopatisinin erken tanısı için yol gösterici olabildiği de bildirilmiştir (62). Kinakrin depozitleri de konjunktiva, plika semilunaris, ve karünkülada mavi-gri renkte depozitler oluşturmaları yanında kornea ve sklerada sarı pigmentasyona neden olabilmektedir (60).

KAYNAKLAR

1. Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Lupus erythematosus. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993: 49-57.
2. Spalton DJ. Systemic lupus erythematosus. In Daniel HG, Thomas AW, eds. The Eye in Systemic Disease. Philadelphia: JB Lippincott, 1990: 72-4.

3. Fisher GF, Pickl WF, Fae I. Association between chronic cutaneous lupus erythematosus and HLA class II alleles. *Hum Immunol* 1994; 41: 280-4.
4. Swaak AJ, Hintzen RQ, Huysen V. Serum levels of soluble forms of T cell activation antigens CD27 and CD25 in systemic lupus erythematosus in relation to lymphocyte count and disease course. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 293-7.
5. Li JS, Liu MF, Lei HY. Characterization of anti-endothelial cell antibodies in the patients with systemic lupus erythematosus: a potential marker for disease activity *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 79: 211-6.
6. Tan E, Cohen AF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arch Rheumatol* 1982; 25: 1271-7.
7. Baird S, Kenneth B. Orbital inflammation, myositis and systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 736-8.
8. Mc Gilliard BA. Acquired Brown's syndrome in systemic lupus erythematosus: Another ocular manifestation. *Clin Rheumatol*. 1990; 9: 399-400.
9. Jordan DR, Mc Donald H, Olberg B, Mc Kim D. Orbital panniculitis as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 1993; 9: 71-5.
10. Nowinski T, Bernardino V, Naidoff M. Ocular involvement in lupus erythematosus profundus. *Ophthalmology* 1982; 89: 1149-54.
11. Wehmeyer A, Das PK, Swaak T, Gerhart W. Sjögren syndrome; comparative studies in local and serum immunoglobulin concentrations with special reference to secretory Ig A. *Int Ophthalmol* 1991; 15: 147-51.
12. Maffeti MJ, Johns KJ, Parrish CM, Elliot JH. Steril corneal ulceration after cataract extraction in patients with collagen vascular disease. *Cornea* 1990; 9: 279-85.
13. Varga JH, Wolf TC. Bilateral transient keratoendotelitis associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Ophthalmol* 1993; 25: 222-3.
14. Frith P, Burge SM, Millard PR, Wojnarowska F. External ocular findings in lupus erythematosus; A clinical and immunological study. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 163-7.
15. Shu U, Takeuchi F, Tanimoto K, Moroi Y. Transient myopia with severe chemosis associated with exacerbation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19 (2): 297-301.
16. Gold DH, Morris DA, Henkind P. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 1972; 56: 800-4.
17. Atmaca L, Ünal M, Özdemir İ. Sistemik lupus erythematozusta retinopati sıklığı. *T Oft Gaz* 1984; 14: 55-8.
18. Lanham JG, Barrie T, Kohner EM. SLE retinopathy, evaluation by fluorescein angiography. *Ann Rheum Dis* 1982; 41: 473- 8.
19. Şafak N, Gelişken Ö, Ertürk H. Sistemik lupus eritematosusda fundus bulguları. XX. Ulusal Türk Oft. Kongre Bülteni Bursa 1986, Uludağ Üniv. Basımevi 1989; 152-4.
20. Gold DH, Feiner L, Henkind P. Retinal arterial occlusive disease in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 1580-5.
21. Wong K, Al E, Jones J. Visual loss as the initial symptom of systemic lupus erythematosus. *Am J Ophthalmol* 1981; 92: 238-44.
22. Copetto J, Lessell S. Retinopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 794-7.
23. Graham EM, Spalton DJ, Barnard RO. Cerebral and retinal vascular changes in systemic lupus erythematosus. *Ophthalmology* 1985; 92: 444-8.
24. Kayazawa F, Honda A. Severe retinal vascular lesions in systemic lupus erythematosus. *Ann Ophthalmol* 1981; 13: 1291-4.
25. Jampol L, Goldbaum M. Peripheral proliferative retinopathies. *Surv Ophthalmol* 1980; 21: 1-4.
26. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971; 50: 85-95.
27. Shepherd DI, Downie AW, Best PV. Systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1974; 30: 423-7.
28. April RS, Vanssonenberg E. A case of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus. *Clinicopathologic report and review of the literature. Neurology* 1976; 26: 1066-70.
29. Jabs DA, Miller NR, Newman SA. Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 564-8.
30. Jabs DA, Miller NR, Green WR. Ischaemic optic neuropathy with painful ophthalmoplegia in diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1981; 65: 673-8.
31. Lessell S. The neuroophthalmology of systemic lupus erythematosus. *Doc Ophthalmol* 1979; 47: 13-42.
32. Hayreh SS. Posterior ischaemic optic neuropathy. *Ophthalmologica* 1981; 182: 29-41
33. Rosenbaum JT, Simpson J, Neuwelt CM. Successful treatment of optic neuropathy in association with systemic lupus erythematosus using intravenous cyclophosphamide. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 130-2.
34. Rosenstein ED, Sobelman J, Kramer N. Isolated pupil-sparing third nerve palsy as initial manifestation of lupus erythematosus. *J Clin Neuroophthalmol* 1989; 9: 285-8.
35. Aydın P, Benli S, Erdem E, Çalgüneri M. Sistemik lupus eritematozusun nöro-oftalmolojik bulguları. *T Oft Gaz* 1993;23: 240-3.
36. Kinyoun JL, Kalina RE. Visual loss from choroidal ischaemia. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 650-6.
37. Gaudric A, Coscas G, Bird AC. Choroidal ischemia, *Am J Ophthalmol* 1982; 94: 489-98.
38. Jabs DA, Hanneken AM, Schachat AP, Fine SL. Choroidopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 230-4.
39. Eckestein MB, Spalton DJ, Holder G. Visual loss from central serous retinopathy in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 607-9.
40. Dreyer EB, Morgan CM. Subretinal neovascularization in systemic lupus erythematosus. *Can J Ophthalmol* 1991; 26: 159-60.
41. Drosos AA, Petris CA, Petroutsos GM, Moutsopoulos HM. Unusual eye manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1989; (1): 49-53.
42. Harris EN, Gharavi AE. Anticardiolipin antibodies, deflection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983; 11: 1211-4.
43. Hughes GRV, Pross. Connective tissue disease and the skin. *Clin Exp Dermatol* 1984; 9: 535-44.
44. Harris EN, Gharavi AE. Cross reactivity of antiphospholipid antibodies, *J Clin Lab Immunol* 1985; 16: 1-6.
45. Asherson RA, Merry P, Acheson JF, Harris EN. Antiphospholipid antibodies; a risk factor for occlusive ocular vascular disease in systemic lupus erythematosus and the primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 1989; 45: 358-61.
46. Ratus PE, Canny CL. Initial identification of antinuclear antibody negative systemic lupus erythematosus on ophthalmic examination; a case report, with a discussion of the ocular significance of anticardiolipin (antiphospholipid) antibodies. *Can J Ophthalmol* 1992; 27: 189-93.
47. Snyers B, Lambert M, Hardy JP. Retinal and choroidal vaso-occlusive disease in systemic lupus erythematosus associated with antiphospholipid antibodies. *Retina* 1990; 10: 255-60.
48. Harris EN, Asherson RA, Gharavi AE. Thrombocytopenia in SLE and related autoimmune disorders, association with anticardiolipin antibodies. *Br J Haematol* 1985; 59: 227-30.
49. Carreras LO, Defrey G, Machin SS. Arterial thrombosis, intrauter-

- ine death and lupus anticoagulant, defection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981; 1: 244-6.
50. Lubbe WF, Palmer SI, Butler WS. Fetal survival after prednisolone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1983; 1: 1361-2.
51. Hannaounce D, Korobelnik JF, Cochereau I. Systemic lupus erythematosus with choroidopathy and serous retinal detachment. *Int Ophthalmol* 1995; 19: 125-30.
52. Insler MS, Boulware DW. Discoid Lupus Erythematosus in. Gold DH ed. *The Eye in Systemic Disease Philadelphia J.B. Lippincott* 1990; 48-51.
53. Gloor P, Kim M, McNiff JM, Wolfley D. Discoid lupus erythematosus presenting as asymmetric posterior blepharitis. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 707-9.
54. Feldman R, Salomon D, Saurat JH. The association of the anti-malarial, chloroquine, and quinacrine for treatment resistant chronic and subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatology* 1994; 189: 425-8.
55. Bottomly WW, Goodfield M. Methotrexate for the treatment of severe mucocutaneous lupus erythematosus *Br J Dermatol* 1995; 133: 311-5.
56. Ramsey MS, Fine BS. Chloroquine toxicity in the human eye. Histopathologic observation by electron microscopy. *Am J Ophthalmol* 1972; 73: 229-35.
57. Brinkley JR, Dubois EL, Ryan SJ. Long term course of chloroquine retinopathy after cessation of medication. *Am J Ophthalmol* 1979; 88:1-11.
58. Ramsey MS, Fine BS. Chloroquine toxicity in the human eye. *Am J Ophthalmol* 1972; 73: 229-35.
59. Hart WM, Burde RM, Johnston GP. Static perimetry in chloroquine retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 377-80.
60. Goldstein JH. Effects of drugs on cornea, conjunctiva, and lids. *Int Ophthalmol Clin* 1971; 11: 13-34.
61. Cullen AP, Chou BR. Kerathopathy with low dose chloroquine therapy. *J Am Optom Assoc* 1986; 57: 368-72.
62. Easterbrook M. Is corneal deposition of antimalarial any indication of retinal toxicity? *Can J Ophthalmol* 1990; 25: 249-51.