

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSİS'İN KLİNİK MİROSKOPİK VE ELEKTRON MİKROSKOPİK İNCELENMESİ

Dr. Binnaz EGE (*)

Dr. Kaya KILIÇTURGAY ()**

Dr. Uğur KARAGÖL (*)**

Ayten İMAMOĞLU (**)**

Sistemik lupus eritematosıs (SLE), etyolojisi kat'i olarak bilinmeyen, vücutta birçok organ ve dokularda lezyona sebep olan ve bunun sonucu olarak ta çok çeşitli klinik bulgularla karakterize bir hastalıktır.

Hastalığın etyolojisinde tüberküloz (18, 20), streptokoklara karşı hiperimmün reaksiyon (3, 45), endokrin faktörler (23, 26), anafilaksi (38), hipersansitivite (22), enfeksiöz allerjik mekanizma (42), antijen - antikor reaksiyonu (10), konnektif doku hastalığı (2), disgammaglobulinemi (8), virus (29), düşünülmüş, fakat kat'i olarak ispat edilememiştir. Son senelerde SLE bağlı böbrek lezyonu gösteren hastaların, böbrek biopsilerinin elektron mikroskopik incelenmesinde, glomerül endotel hücre sitoplazmasında morfolojik olarak miksovirusü andıran tübuler strüktürlere rastlanmış ve bu inklusionların hastalığın etyolojisinde rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur (11, 12, 17, 31).

Bizde kliğimize müracaat eden ve SLE bağlı renal belirtiler gösteren bir hastada, böbrekte husule gelen mikroskopik ve elektron mikroskopik değişiklikleri incelemek istedik.

Tarihçe : SLE ilk olarak 1826'da Rayer tarafından flux sebace adı altında bildirilmiştir (37). 1828'de Bielt, erythema centri-

* A. Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Profesörü.

** Gülhane Tıp Aka. Biyoloji ve Araştırma Enstitüsü Profesörü.

*** A. Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Asistanı.

**** A. Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Doçenti.

fuge (4), 1851'de ise Hebra ve Cazenave lupus erythematosus deyimini kullanmıştır (33). Hastalığın etraflı olarak tarifi 1872'de Kaposi tarafından yapılmış (16, 25), visseral lezyonlarla deri lezyonları arasındaki ilişki ise Osler tarafından ortaya konulmuştur (34). 1922'de Keith ve Rowntree, SLE da nefritin sık rastlanan bir bulgu olduğu üzerinde durmuş (19), Klemperer ve arkadaşları ise SLE'da esas değişikliğin kollagen dokuda olduğunu bildirmiştir (21).

VAK'A :

Şikayeti : M. K. 12 yaşında erkek çocuk. 8. 12. 1972 tarihinde ateş, bulantı, iştahsızlık, el, ayak ve yüzde şişlik, diz ve ayak bileklerinde ağrı, idrarının et suyu görünümünde olması şikâyeti ile kliniğimize yatırıldı.

Hikâyesi : 20 gün önce ateş, öksürük şikâyeti ile doktora gitmiş ve antibiotik tedavisi görmüş. Kliniğe müracaat etmeden 3 - 4 gün önce yukarıda bildirilen şikâyetleri başlamış.

Öz ve soy geçmişinde kayda değer bir bulgu yok.

Muayene Bulguları : Genel durum iyi değil. Renk soluk, şuur açık, ateş 39.5 °C nabız dak. 100, solunum dak. 28. Baş, boyun muayenesinde; göz kapaklarında, yüzde ödem var. Dolaşım sistemi normal, tansiyon arteriel 110/60. Solunum sistemi : Her iki akciğerde yaygın bronşial raller var, solda kaidede solunum sesleri alınmıyor. Karın muayenesi : Normal Karaciğer, dalak ele gelmiyor. Ekstremitelerde; her iki diz ve ayak bilekleri ağrılı, bacaklarda minimal ödem var.

Laboratuvar Bulguları :

İdrar : et suyu görünümünde, 24 saatlik miktar : 400 cc, dansite : 1010, protid : (+++), Esbach'ta : 1.5 gr. İdrarın mikroskopik tetkikinde : mebzul eritrosit, 40 - 50 lökosit, 1 - 2 granülöslendr, 1 - 2 hyalen slendr var. İdrarda : Şeker : yok, bilirubin : yok, idrar kültüründe üreme : yok. Kanda : Üre : % 63.5 mgr., sodium : 138 mEq/L, potassium : 4.8 mEq/L, kolesterol : % 162 mgr. Kan proteinleri : Total : % 6.8 gr., albumin : % 3 gr., Globulin : % 3.8 gr. Protein elektroforezi : Albumin : % 45, alfa

1 globulin : % 28. Sedmantasyon : yarım saatte 40 mm. 1 saatte 95 mm.

Boğaz kültüründe üreme : olmadı.

Hb : 8.4 gr., KK : 2.080.000, lökosit : 4200, Segment : % 56, lenfo : % 44, hematokrit : % 25, eritrositler hipokromik görünümü.

ASO : 400 Todd ünitesi.

Kanda bilirubin total : % 0.8, direkt : % 0.6, indirekt : % 0.2

Karaciğer fonksiyon testleri : Tymol : 6.8 ünite, cephalin-cholesterol :

+, sgot : 4 ü., sgpt : 2 ü.

Tüberkülin testi : Negatif, Gözdibi : Normal.

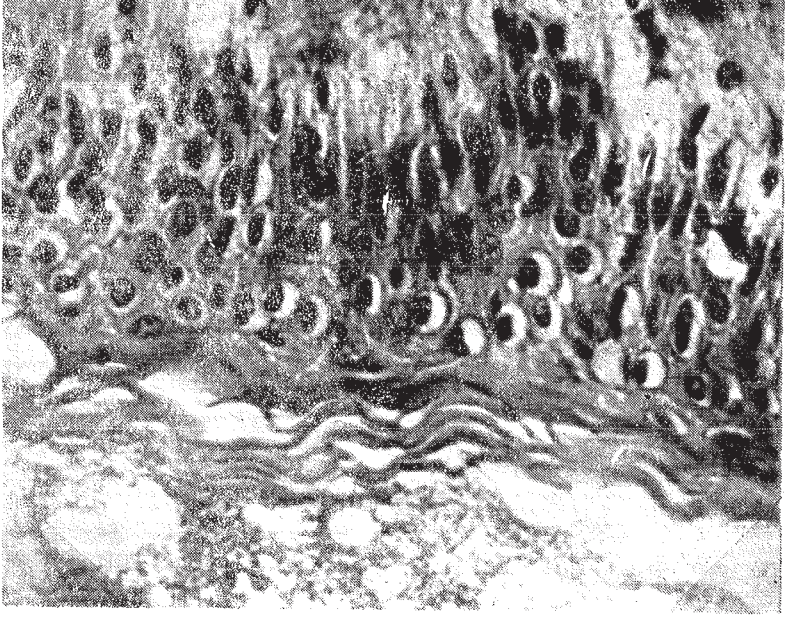
Akciğer grafisinde : sol alt kısımda hidrotoraks tesbit edilmiştir.

Hastada yüksek ateş, eklemlerde artralji hali, akut glomerulonefriti düşündürecek idrar ve kan bulguları, akciğer grafisinde hidrotoraks, anemi, lökopeni, serum albumin seviyesinin düşük, gamma globulin seviyesinde artma gibi bulgulara dayanılarak hastada SLE ve buna bağlı lupus nefritinin olacağı düşünüldü ve periferik kanda LE hücresi arandı ve mevcut olduğu görüldü.

Hastada kliniğe yattığının 13'üncü günü yüzde kelebek tarzında eritem, kol ve bacaklarda ise makulo-papüler döküntüler husule geldi. Sağ bacağın iç kısmında, döküntülerin olduğu yerden 2 cm. uzunluğunda cilt biopsisi yapılarak, alınan materyel histopatolojik olarak incelendi ve lupusa uyar mahiyette değişikliklerin olduğu görüldü (Resim : 1, 2).

Hastada böbrekte husule gelen patolojik değişikliği tesbit gayesi ile, böbrekten iğne biopsisi yapılmış ve alınan materyel ışın ve elektron mikroskobu ile incelenmiştir (Resim : 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

Hastada yüksek ateş, artralji, renal belirtiler ve yukarıda



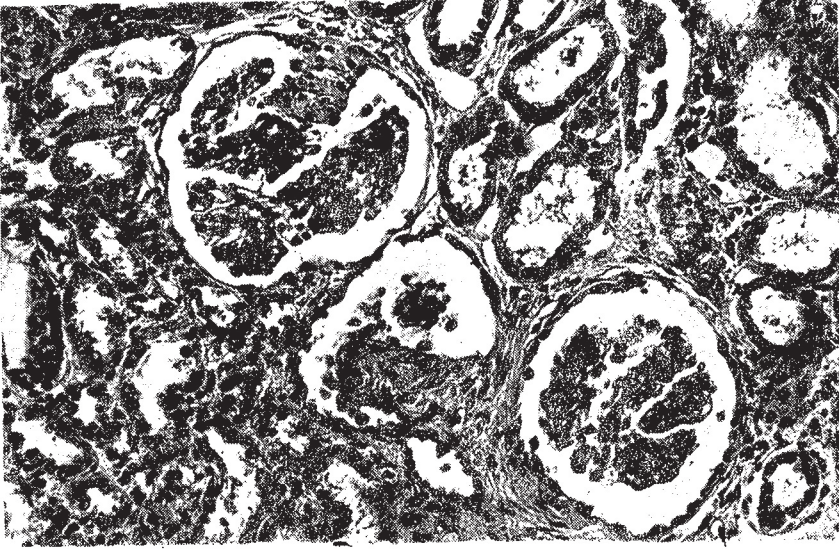
Resim : 1 — Epidermis bazal tabaka hücrelerinde aşikâr hidropik şişme ve vacuolizasyon. Hematoxylin - Eosin, (X 400)

belirtilen diğer patolojik bulgular devam ettiğinden, hastaya günde 50 mgr. Prednisolon preparatı ile tedaviye başlanmıştır. 15 günlük tedavi sonunda; idrarda protid : +, esbachta : 0.50 gr., eritrosit : 3 - 4'e inmesi, ateşin düşmesi ve artralji bulgularının kaybolması sonucu steroid günde 40 mgr'a indirilmiştir ve bu tedaviye 45 gün devam edilmiştir. Hastanın genel durumu iyi, idrarda protid +, idrar sedimentinde eritrosit 2 - 3, üre : normal, sedmantasyon : yarım saatte : 5 mm, 1 saatte : 10 mm. olduğundan steroid 15 gün içinde azaltılarak kesilmek suretiyle hasta 19. 3. 1973 tarihinde taburcu edilmiştir.

Halen hasta kontrollere gelmektedir. Zaman zaman idrarda tesbit edilen eser albuminuriden başka patolojik bir bulgu yoktur.

TARTIŞMA :

SLE, konnektif dokuyu ilgilendiren bir hastalık olduğundan

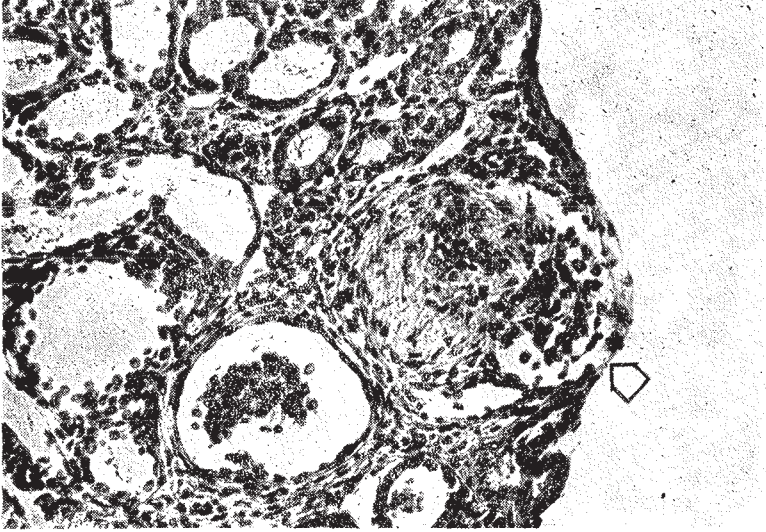


Resim : 3 — Nodüler skleroz.

ve konnektif doku vücutta yaygın olarak bulunduğundan, hastalığa ait belirtiler çok sayıda ve çeşitlidir. Shearn ve Pirofsky'ye göre (41), deri belirtileri % 91, eklem belirtileri % 85, renal belirtiler % 62, anemi % 97, lökopeni % 74 vak'ada tesbit edilmiştir. Cruz ve arkadaşları (5) ise, 108 vak'alık serilerinde eklem bulgularına % 91.6, deri belirtilerine % 81.4, renal belirtilere % 76.8, ödeme ise % 59.2 nisbetinde rastlamışlardır.

Bizimde tetkik ettiğimiz vak'ada önce eklem ağrıları olmuş, buna ödem ve renal belirtiler eklenmiş, hastalığın seyri esnasında da yüzde tipik kelebek tarzında döküntü, vücutta bilhassa kollarda, bacaklarda ve yüzde makulo - papüler tarzda döküntüler husule gelmiştir.

SLE'da, bazı faktörlerin, bilhassa güneş ışığı, ultraviyole, enfeksion, yabancı proteinlere karşı reaksiyon, altın, sulfamit, penisillin, hidrazinophthalazine gibi ilaçların ve hemosyenel faktörlerin, hastalığın başlamasında veya alevlenmelerinde hazırlayıcı faktör olarak etki yaptığı dikkati çekmiştir (7, 14). Bizimde vak'amızda eklem belirtileri ve renal belirtiler görülme-

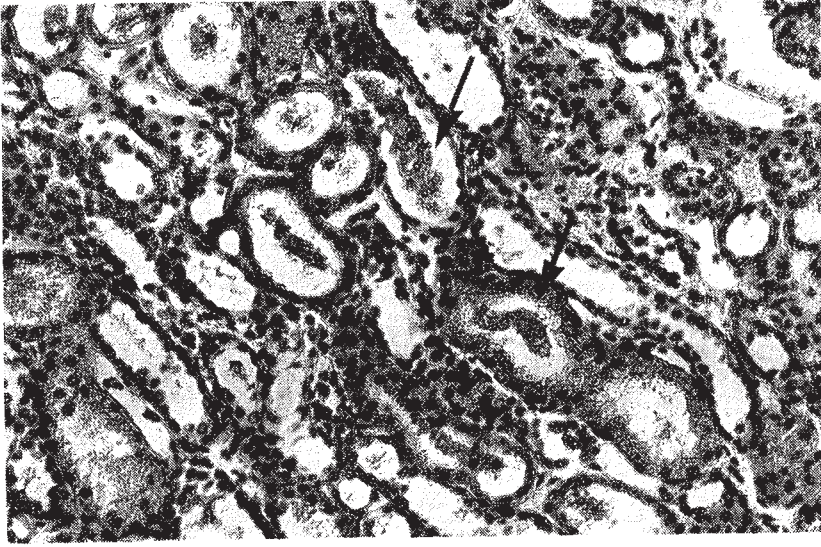


Resim : 4 — Tam tıkanmış glomerul (ok).

den 20 gün önce, hastada yüksek ateş ve öksürük ile seyreden bir enfeksiyon olmuştur. SLE seyrinde yüksek ateş % 100 vak'a-da solunum yolu ile ilgili bulgular ise % 50 vak'ada görülmektedir (14). Vak'amızda 20 gün önce tesbit edilen yüksek ateş ve öksürük, SLE'un başlangıç belirtileri olabileceği gibi, hastalığın meydana çıkmasında hazırlayıcı faktör olarak etki yapan bir enfeksiyonda olabilir.

SLE seyrinde lokal veya diffüz deri lezyonlarına rastlanır. Bu lezyonlar hafif eritemden, vesiküler, büllöz lezyonlara kadar çeşitli şekiller gösterebilir (15). Tan ve arkadaşları (43), tarafından immunofloresans metodu kullanılmak suretiyle yapılan tetkikler SLE'de, lezyon olan deri bölgesinde gamma globulinin depolandığını göstermiştir. SLE'da lezyon görülen doku ve organlarda mikrovasküler anormallitelerin husule geldiği bildirilmiştir (31, 32).

Vak'amızdada bacakta husule gelen makülopapüller düğümlüden yapılan biopsi materyelinin incelenmesinde, yer yer keratinizasyon gösteren çok katlı epitelle örtülü oluşumların ol-

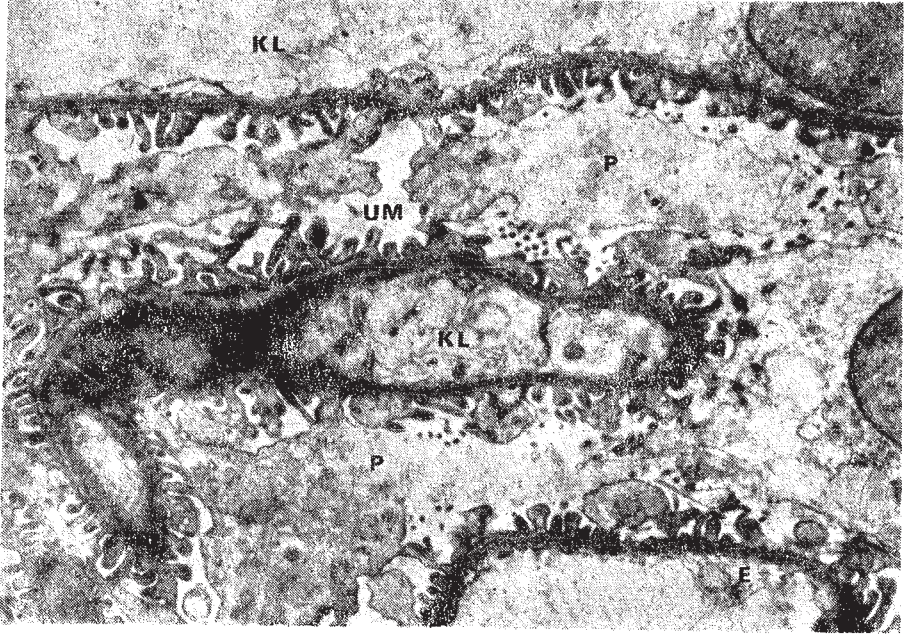


Resim : 5 — Tüplerde silendrler (oklar).

duğu, epitelin basal tabakasında bazı hücrelerde vaküolizasyon, epitel altı sahalarda, geniş alanlar işgal eden fibrinoid nekroz ve damarlarda endotel hücre proliferasyonu ve perivasküler yuvarlak hücre infiltrasyonu tesbit edilmiştir (Resim : 1, 2).

SLE'da çeşitli organ belirtilerinin yanı sıra, priferik kanda veya kemik iliğinde lupus eritematosus (LE) hücrelerinin bulunması teşhisi destekleyici bir bulgudur. Bu hücreler 1948'de Hargreves (13) tarafından tarif edilmiştir ve bazı otörlere göre, SLE için spesifiktir ve vak'aların % 100'ünde tesbit edilir (28). Bazılarına göre ise, görünme nisbeti % 82 (14) ve % 75.7 (7) dir. LE hücrelerine SLE'dan başka herpetiform dermatit, miliar tüberküloz, amiloidozis, generalize moniliiasis, romatoid artrit, siroz (5), penisilin hipersansitivitesine bağlı olarak (44) lösemi (9) ve glomerulonefrit vak'alarında (35) rastlanmıştır. Bundan dolayı, SLE teşhisi, klinik ve laboratuvar bulgularının yanı sıra, LE hücrelerinin görülmesi ile konulur. Vak'amızdada, periferik kanda LE hücreleri görülmüştür.

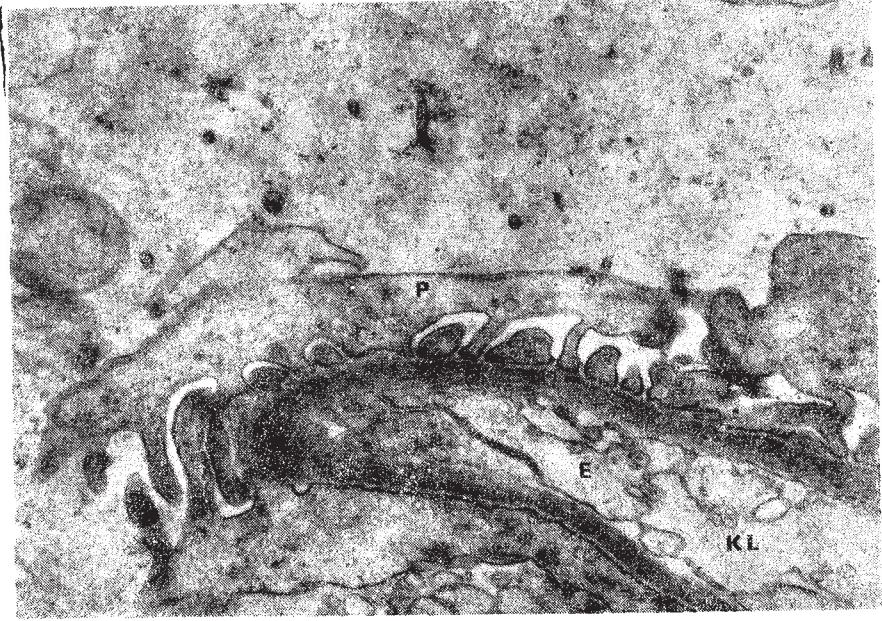
SLE en önemli bulgularından biri de renal belirtilerdir.



Resim : 6 — Glomerul genel görünüş. (X 5400)

SLE'dan ölenlerin otopsilerinde % 75 nisbetinde böbrek lezyonuna rastlanmıştır (39). Baehr, Klemperer ve arkadaşları (1), yaptıkları incelemelerde glomerül kapillerlerinde endotel proliferasyonu, bazı glomerüllerde fokal skleroz, nekroz ve hyalin trombusunun husule geldiğini bildirmiştir, tübülüslerde ise bazı vak'alarda atrofi, bazı vak'alarda dilatasyon tesbit edilmiştir. İntertisial dokuda, fibrozis, ödem ve hücre infiltrasyonu vardır (30).

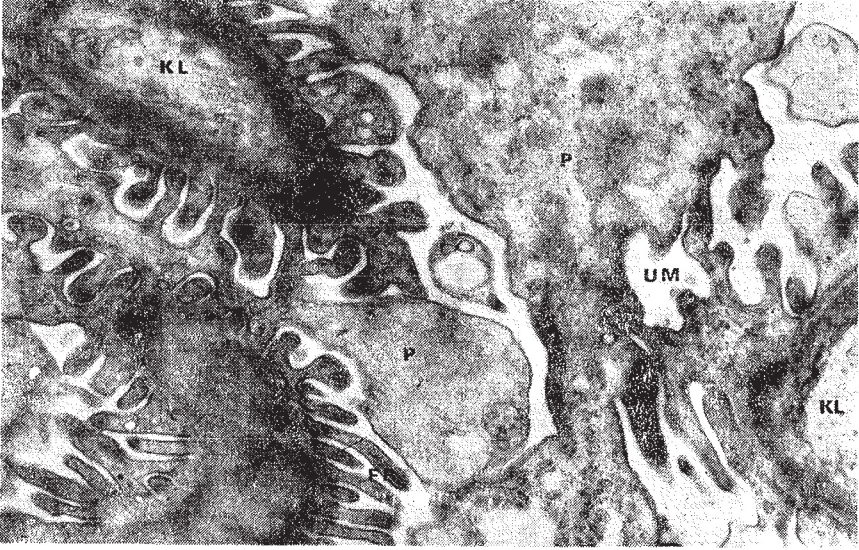
Vak'amızdada böbrek biopsi materyelinin histopatolojik incelenmesinde; bazı glomerüllerde patolojik değişikliklerin olduğu görülmüştür. Bunlarda ortak bulgu nodüler sklerozdur. Skleroze alanlarda tam hyalinizasyon, bazı glomerullerde obliterasyon, bazılarında Bowman perietal yaprağına yapışma ve proliferasyon bulunmaktadır. Tübler genellikle genişlemiş olup, proteinö materyel ihtiva etmektedir. İnterstitiumda lenfosit infiltrasyonu vardır (Resim : 3, 4, 5).



Resim : 7 — Glomerülden görünüş. (X 21000)

Böbrek biopsi materyelinin elektron mikroskopik incelenmesinde ise, glomerüllerde epitel hücrelerinde (podocyte) ve bunların ayak proseslerinde patolojik bir bulgu olmadığı, kapillerlerde endotel hücre proliferasyonu olduğu, görülmüştür. Endotel hücrelerinde bazı araştırmacıların bulduğu mikrovirusa benzer tubuler yapılara rastlanmıştır (11, 12, 17, 31, 36). Tubuler hücrelerin bazılarında endoplazmik retikulumda dilatasyon, mitokondrilerde şişme ve membran alterasyonu tesbit edilmiştir. Tubulus hücrelerinden bazılarında matriks opasitesi azalmış olup, organelden fakir bir görünüm arz etmektedir. Üriner mesafede yer yer organel döküntüsü izlenmektedir. Peritubuler kapillerlerde yer yer basal laminada kalınlık artışı ve kollagen fibril birikimi dikkati çekmektedir (Resim : 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

Baehr, Klemperer ve Schiffrin otopsisini yaptıkları 23 vak'anın 13'ünde glomerül kapillerlerinin bir veya daha fazla segmentinde fibrinoid materyelin birikmesi sonucu kalın, sert gö-



Resim : 8 — Tangential kesitte glomerulden görünüş.
Normal Kapiler - Podosit ilişkisi. (X 21000)

rünümlü eozinofilik boyanan Wire-loop görünümü denilen teşekkülleri tesbit etmişlerdir (1). Bu tip lezyonlara kronik glomerulonefrit, skleroderma, dermatomyozit eklamsi vak'alarında rastlanmıştır. Vak'amızda böbrek biopsi materyelinin histopatolojik incelenmesinde bu tip lezyona rastlanmamıştır.

1968'de Fresco, lupus nefritinden ölen bir hastanın glomerül basal membranında virüsü düşündürecek striktürlerin olduğunu bildirmiştir (11). Daha sonraları Gyorkey, 5 vak'anın glomerül endotel hücre sitoplazmasında mikro virusa benzer struktürleri gördüğünü bildirdi (11, 12, 17, 36). Kawamo 260 renal biopsinin 28'inde glomerül endoteliumunda virusa benzer partiküllere rastladı. Fakat elektron mikroskobu, immunofloresans metodu ve doku kültürleri ile özel bir virus gösterilememiştir (36). Bu tip struktürlere SLE'dan başka, subakut inklusion cisimcikleri ansefalitinde sinir hücre nükleusunda, polymyositiste adele hücre sitoplazmasında lipoid nefrozu olan bir vak'ada renal glomerul epitel hücresinde, scleroderma, good-pasture sendromu, sjogren sendromu, konjenital sifiliz, coxachie B. myokarditisinde rastlanmıştır. Morfolojik görünümü iti-

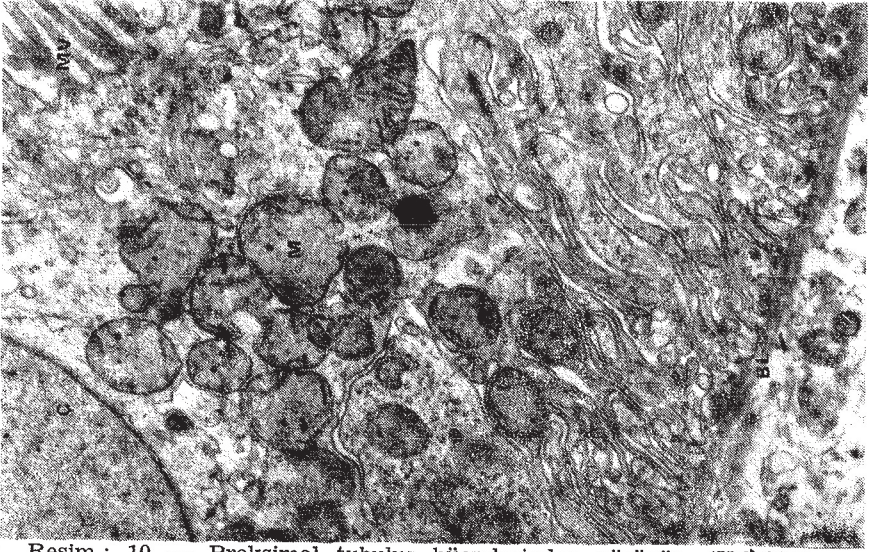


Resim : 9 — Ayaksı çıkıntılarının (Foot Precessus) normal yapı ve düzenle bazal lamina üzerinde yer aldığı izleniyor. Precessuslar arası septalar belirgin olarak seçiliyor. (ok) (X 62000)

bariyle virüsü düşündüren bu teşekküllerin virus olup olmadığı ve etyolojideki rolü belli değildir. Bizim tetkik ettiğimiz vak'a-da bu tip inklusionlar görülmemiştir.

SLE'un aktif safhasında çeşitli nüklear ve sitoplazmik antijenlere karşı antikorlar husule gelir, ve serum kompleman seviyesinde azalma olur (24). Lupus nefriti olanlarda bu durum daha barizdir. SLE hastaların böbreklerinin basal membranında gamma globulin, kompleman, DNA antijeni ve antikorlarının mevcudiyeti gösterilmiştir (27, 40, 43), antijen antikor ve komplement kompleksinin böbrek lezyonuna sebep olduğu düşünülmüştür (6, 27). SLE'de diğer immunolojik mekanizmalarda rol oynamaktadır ve hipergammaglobulinemi sık rastlanan bir bulgudur (27). Vak'amızdada gammaglobulin seviyesinde artma dikkati çekmiştir.

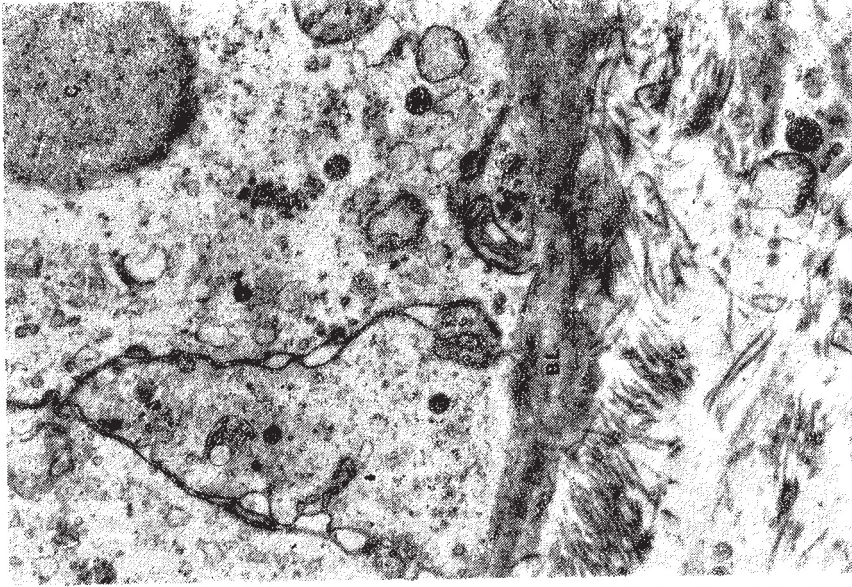
SLE seyri esnasında spontan olarak veya tedavi ile remisyonlar meydana gelir. Dubois'in (7) serisinde, vak'aların % 35.1'inde spontan remission husule gelmiş, 9 vak'ada remission 10 - 20 sene sürmüştür.



Resim : 10 — Proksimal tubulus hücrelerinden görüntü. (X 21000)



Resim : 11 — Sitoplasmik kapsamı değişik tubulus hücreleri. (X 21000)



Resim : 12 — Toplayıcı Tubulus hücrelerinden bir görünüş. Bazal laminada yer yer kalınlaşma ve kollager birikimi dikkati çekiyor. (X 21000)

Steroid tedaviside hastaların yaşama süresini uzatmaktadır. Yine Dubois'in serisinde tedavi gören vak'alarda ortalama yaşama süresi 94.8 ay, tedavi edilmeyen kontrol grupta ise, 38.5 aydır. Vak'amızdada steroid tedavisi ile olumlu sonuç alınmış, hastada remission husule gelmiştir.

ÖZET :

Sistemic lupus eritematosus'un Klinik, Mikroskopik ve Electronmikroskopik İncelenmesi

Yüksek ateş, artralji ve ödem şikâyeti ile kliniğimize yatırılan 12 yaşındaki bir erkek çocuğunda, albuminuri, hematuri, slendruri ve yüksek kan üre seviyesi tesbit edilerek lupus nefriti düşünülmüştür. Periferik kandan hazırlanan preparatta LE hücreleri görülmüştür. Böbrekte husule gelen değişiklikleri görmek için, iğne biopsisi ile alınan materyel mikroskopik ve elektronmikroskopik olarak incelenmiştir.

Mikroskopik bulgular :

Bazı glomerullerde nodular skleroz, hiyalinizasyon ve obliterasyon, bazılarında Bowman parietal yaprağına yapışma ve proliferasyon vardır. Tüpler genişlemiş olup, proteinö materyel ihtiva etmektedir. İnterstisyunda lenfosit hücre infiltrasyonu vardır (Resim : 3, 4, 5).

Elektronmikroskopik Bulgular :

Glomerul : foot prosesler normal strüktürel karakteristiğini muhafaza etmektedir. Kapillerlerde endotel hücre proliferasyonu müşahade edilmiştir. Bazı araştırmacıların rastladığı virusa benzer partiküllere raslanmamıştır.

Tubuler sistem : Tubuler hücrelerin bazılarında endoplazmik retikülümde dilatasyon, mitokondrilerde şişme ve membran alterasyonu tesbit edilmiştir. Tubulus hücrelerinin bazılarında matriks opasitesi azalmış olup organelden fakir bir görünüm azetmektedir. Üriner mesafede yer yer organel döküntüsü izlenmektedir. Peritubuler kapillerlerde yer yer basal lamina da kalınlık artışı ve kollagen fibril birikimi dikkati çekmektedir (Resim : 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12),

Hastada steroid tedavisi ile remission sağlanmıştır.

SUMMARY**Clinical, microscopic and electronmicroscopic Study of
Systemic Lupus Erythematosus**

12 year old boy having high fever, arthralgy and edema was hospitalized and systemic lupus erythematosus nephritis was diagnosed after observing the symptoms of albuminuri, hematuria and high blood urea content. LE cells were seen at the peripheral blood preparation. Biopsy material from the kidney was examined to observe the microscopic and electronmicroscopic findings.

Microscopic Findings :

Needle biopsy preparations dyed in hematoxylen eosin were examined

Bowman gap was filled by glomerul capillar ball and proliferation was seen in some glomeruls. Some of the glomeruls were found having nodular sclerosis and hyalinization. Wide cing in the tubes were observed and some of them contained a proteinous material. Lymphocyts infiltration were observed in the interstitium (Picture : 3, 4, 5).

Electronmicroscopic Findings :

Glomerule : Foot processes retained their normal structurel characteristics. Proliferation of the endothelial cells were observed in the capillaries. We are not able to see the virus - like particles in the endothelial cells.

Tubular System :

Dilatation of the endoplasmic reticulum, swelling of the mytocondria and alteration of the membran were seen in some tubular cells. Decrease in the matrix opacity and poor orgenelle content in some of the tubular cells were observed. Organelle deformations in the direction of urinary vacuum could be observed. Thickening in the basal lamina and increased deposition of collagen fibrils in some areas of the peritubular capillaries were observed (Picture : 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12).

The patient is in remission with steroid therapy.

KISALTMALAR :

- P : Epitel hücresi (Podosit)
- E : Endotel hücresi
- KL : Kapiler lümen
- UM : Uriner mesafe
- FP : Ayaksı çıkıntılar (Foot precessus)
- BL : Basal lamina
- Ç : Çekirdek
- MV : Mikrovillus
- M : Mitokondri
- K : Kollagen fibriller

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Baehr, G., Klemperer P. and Schifrin A. : A diffuse disease of the peripheral circulation (usually associated with lupus erythematosus and endocarditis) Tr. A. Am. Physicians. 50:139, 1935.
- 2 — Banks, B. M. : Is there a common denominator in scleroderma, dermatomyositis, disseminated lupus erythematosus, the Libman-Sacks Syndrome and polyarteritis nodosa? New England J. Med. 225:433, 1941.
- 3 — Barber, H. W. : Lupus erythematosus associated with streptococcal infection of the fonsil. Brit. J. Dermat. 31:186, 1919.
- 4 — Bielt, T. : Written in : Abrege pratique des maladies de la peau by Casenave A. and Schedel H. E. Paris, 1828.
- 5 — Cruz, R. A., Harneker, J., Ducach, G., Jalil, J. and Gonzalez, F. : Clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. Am. J. Med. 25:409, 1958.
- 6 — Dixon, F. J., Feldman, J. D. and Vazquez, J. J. : Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a Laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. J. Exp. Med. 113:899, 1961.
- 7 — Dubois, E. L. and Tuffanelli, D. L. : Clinical manifestations of Systemic lupus erythematosus. JAMA 190:104, 1964.
- 8 — Ehrlich, W. E. : Nature of the collagen diseases. Am. Heart. J. 43:121, 1952.
- 9 — Fisher, G. S. and Moyer, J. B. : Hematologic phenomena as a test for acute disseminated lupus erythematosus. Hosp. Bull. Detroit. 23:3, 1950.
- 10 — Gold, S. C. and Cowing, N. F. : Systemic lupus erythematosus. A clinical and pathological study. Quart J. Med. 22:457, 1953.
- 11 — Grausz, H., Earley, L. E., Stephens, B. G., Lee, J. C., Hopper, J. : Diagnostic import of virus-like particles in the glomerular endothelium of patients with systemic lupus erythematosus New Eng. J. Med. 283:506, 1970.
- 12 — Györkey, F., Min, K. W., Sincovics, J. G. : Systemic lupus erythematosus and myxo-virus New, Eng. J. Med. 280:333, 1969.
- 13 — Hargraves, M. M., Richmond, H. and Morton, R. : Presentation of two bone-marrow elements. «The tart» cell and LE cell. Proc. Staff. Meet. Myo Clin. 23:25, 1948.
- 14 — Harvey, M., Shulman, L. E., Tumulty, P. A., Conley, C. and Schoenrich, E. H. : Systemic lupus erythematosus : Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. Medicine 33:291, 1954.
- 15 — Jessar, R. A., Havers, L. W. and Rogan, C. : Matural history of lupus erythematosus disseminatus. Ann. Int. Med. 38:717, 1953.
- 16 — Kapcsi, M. K. : Neue Beiträge zur Kenntniss des lupus erythematosus Arch. F. Dermat. Syph. 4:36, 1872.

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSİS'İN KLİNİK MİKROSKOPİK 387
 VE ELEKTRON MİKROSKOPİK İNCELENMESİ**

- 17 — Kawano, K., Miller, L. and Kimmelstiel, P. : Virus-like structures in lupus erythematosus. *New Eng. J. Med.* 281:1228, 1969.
- 18 — Keil, H. : Relationship between lupus erythematosus and tuberculosis A critical review based on observation at necropsy. *Arch. Dermat. and Syph.* 28:765, 1933.
- 19 — Keith, N. M. and Rowntree, L. G. : A study of renal complications of disseminated lupus erythematosus. Report of four cases. *Tr. A. Am. Phys.* 37:487, 1922.
- 20 — Kelvin, J. : Lupus erythematosus and tuberculin test. *Lancet* 5:597, 1941.
- 21 — Klemperer, P., Pollack, A. D. and Baehr, G. : On the nature of acute lupus erythematosus. *New York State J. Med.* 42:2225, 1942.
- 22 — Klinge, F. : Der Rheumatismus; pathologisch-anatomische und experimentell pathologische tatsachen und ihre auswertung fur das arztliche Rheumaproblem. *Ergebn D. Allg. U. Path. Anat.* 27:1, 1933.
- 23 — Koets, P. Excretion of urinary 17-ketosteroids in chronic lupus erythematosus case report. *Stanford M. Bull.* 9:256, 1951.
- 24 — Koffler, D., Schur, P. H., Kunkel, H. G. : Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. *J. exper. Med.* 126:607, 1967.
- 25 — Kong, T., Kelum, R. and Haserick, H. : Clinical diagnosis of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. A correlation of clinical and autopsy findings in thirty patients. *Circulation* 26:7, 1962.
- 26 — Kren, O. : Zur Kolarung der Pathogenese des lupus Erythematodes acutus. *Wien Med. Wehnschr.* 86:680, 1936.
- 27 — Kunkel, H. R. : Mechanism of renal infury in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* 9:725, 1966.
- 28 — Lee, S. L. : A simple test for L. E. cell. *Am. J. Clin. Path.* 21:492, 1951.
- 29 — Moolten, S. E. and Clark, E. : Viremia in acute hemolytic anemia and in autohemagglutination. *Arch. Int. Med.* 89:270, 1952.
- 30 — Muehrcke, R. C., Kark, R. M., Pirani, C. L. and Pollack, V. E. : Lupus nephritisi A Clinical and Pathologic Study based on renal biopsies. *Medicine* 36:1, 1957.
- 31 — Norton, W. L. : Endothelial inclusions in active lesions in systemic lupus erythematosus. *The Lab. and Clin. Med.* 74:369, 1969.
- 32 — Norton, W. L., Hurd, E. R., Lewis, D. C. and Ziff, M. : Evidence of microvascular injury in scleroderma and systemic lupus erythematosus; quantitative study of the microvascular bed. *The J. Lab. and Clin. Med.* 71:919, 1968.
- 33 — Ormsby, O. S. and Montgomery, H. : Disease of the skin. Ed. 7. Philadelphia, 1948.
- 34 — Osler, W. : On the visceral complications of erythema exudativum multiforme. *Am. J. Med. Sc.* 110:629, 1895.
- 35 — Parelhoff, M. E. : Demostration of the LE cell phenomenon in Subacute glomerulonephritis. *Sinai Hosp. Bull.* 2:12, 1953.

- 36 — Pincus, T., Blacklow, N. R., Grimley, P. M., Bellanti, J. A. : Glomerular microtubules of systemic lupus erythematosus. *The Lancet* 2:1058, 1970.
- 37 — Rayer, P. : *Traite théorique et pratique des maladies de la peau. Fondé sur de nouvelles Recherches d' Anatomie et de physiologie pathologiques*, Paris, J-B-Bailliere, 1826.
- 38 — Rich, A. R. and Gregory, J. E. : Experimental anaphylactic lesions of the coronary arteries of the sclerotic type commonly associated with Rheumatic fever and disseminated lupus erythematosus. *Bull. Johns. Hopkins Hosp.* 87:549, 1950.
- 39 — Rose, E. and Pielsbury, D. M. : Acute disseminated lupus erythematosus, systemic disease. *Ann. Int. Med.* 12:951, 1939.
- 40 — Schur, P. H. and Sandson, J. : Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. *New Eng. J. Med.* 278:533, 1968.
- 41 — Shearn, M. A. and Pirofsky, B. : Disseminated lupus erythematosus. *Arch. Int. Med.* 90:790, 1952.
- 42 — Stokes, J. H., Beerman, H. and Ingraham, N. R. : The lupus erythematosus, concept and attempt at integration. *Am. J. Med. Sc.* 207:540, 1944.
- 43 — Tan, E. M. and Kunkel, H. G. : An immunofluorescent study of the skin lesions in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* 9:37, 1966.
- 44 — Walsh, J. and Egan, R. : The reliability of L. E. test. *New Eng. J. Med.* 246:775, 1952.
- 45 — Welsh, A. L. : Specificity of Streptococci isolated from patients with skin diseases. Studies on pemphigus, dermatitis herpetiformis, lupus erythematosus and erythema multiforme. *J. Invest. Dermat.* 10:305, 1948.