

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSUS

Dr. Ayten İmamoğlu *

Dr. Sevgi Gözdaşoğlu **

Sistemik lupus eritematosus (SLE), sebebi bilinmeyen ve immun reaktivitenin değişmesi ile karakterize bir konnektif doku hastalığıdır. Herhangi bir organı veya birçok organları tutabilir. SLE remisyon ve rölapslar ile periodik bir seyir gösterir (1).

Çocuklarda büyüklere göre daha akut ve daha ağır seyreder, tedavi edilmez ise kısa zamanda ölümle neticelenir (2).

Kliniğimizde son 10 yılda görülen, kendini glomerulonefrit ile belli eden tek SLE vak'asını yazmayı uygun bulduk. Bilindiği gibi SLE 9 yaşın altındaki çocuklarda nadirdir. Erkek kız oranı 1/5 tir. Vak'amızın 6 yaşında erkek olması ilgi çekicidir .

VAKA :

M.D. 6 yaşında erkek Protokol no: 4326/68

Yatış : 15.11.1968 Çıkış : 13.11.1968.

Hasta yüksek ateş, göz kapaklarında ve ayaklarında ödem şikâyetleri ile kliniğimize yatırıldı.

Hikâyesi : 1,5 ay önce yüksek ateşle beraber göz kapaklarında ve ayaklarında ödem olmuş. Nefrit teşhisi ile tedavi edilmiş. Ateşi düşmediği için kliniğimize getirilmiş.

Öz ve soy geçmişinde dikkati çeken bir bulgu yok.

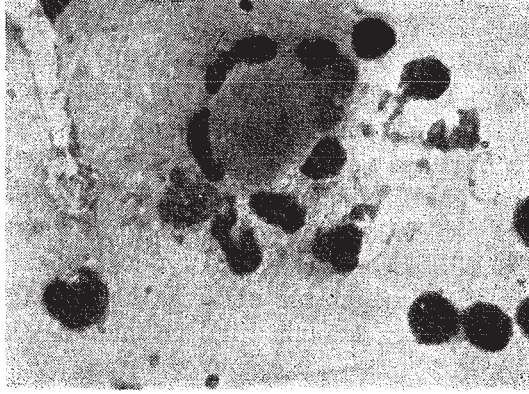
Fizik muayene : Rengi soluk, ateş 37 - 38,5 C° arasında seyrediyordu. T. A. 110/85 mm Hg. Göz kapakları ödemli idi. Yüzde kelebek tarzında döküntü ve ayaklarda gode bırakan ödem vardı. Bu fizik bulguların dışında bütün sistem muayeneleri normaldi.

Lâboratuvar bulguları : Kan sayımı Hb: % 9.5 gr. KK: 3.900.000 BK: 4040, Hkt: 25, Retikülosit: % 1. Trombosit: 320.000, formülde: Segment % 50, Stap: % 4, Lenfosit: % 40, Eozinofil: % 6 sayıldı. İdiar bulguları : Albüminüri ve sedimentte her sahada 25 - 30 eritrosit mevcuttu. NPN: 61 mgr., Protein: 4.1 gm., Albumin: 2.7 gr. Globulin: 1.4 gr., Na: 145 mEq/lit, K: 4,9 mEq/lit; kolesterol: % 175 mg. tesbit edildi. PPD: negatif idi. İ.V.P. ve EKG. normaldi. Protein elektroforezinde α 2 ve gammaglobulin fraksiyonlarında artma vardı.

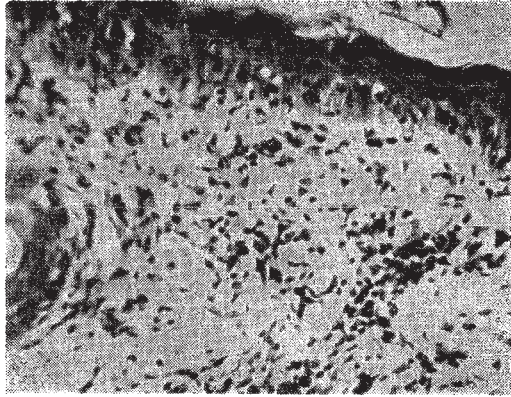
* A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Hast. ve Sağ. Kürsüsü Doçenti

** A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Hast. ve Sağ. Kürsüsü Başasistanı

Hastanın düşmeyen ateşi nedeni ile nefritle birlikte üriner enfeksiyon da düşünüldü. 4 defa idrar kültürü alındı. Üreme olmadı. Yüzde kelebek tarzındaki kırmızı lezyon nedeni ile LE hücresi arandı ve pozitif bulundu (Resim: 1). Yüzdeki lezyondan yapılan biopside Lupus Eritematosus teşhis edildi (Resim: 2). Aile müsaade etmediği için böbrek biopsisi yapılamadı. Kg/1,5 mg Prednisona başlandı. Tedaviye başlandığının ertesi günü ailenin isteği üzerine 30 mg/günde Prednisonla kontrole gelmek üzere çıkarıldı.



Resim 1 : Perifetik kanda LE hücresi.



Resim 2 : Deri biopsisinin mikroskopik görünüşü. (Pat. Prot No: 4450/68). Epidermiste atrofi, bazal tabakada likefaksiyon dejenerasyonu; epidermiste, kıl follekülleri ve ter bezi kanallarında keratin tıkaçları, damarlar çevresinde daha fazla olmak üzere, lenfoplazmositer iltihabi infiltrasyon.

TARTIŞMA

SLE'nin sebebi bilinmemektedir. Hastada kendi dokularına karşı anormal antikor yapmağa çok fazla bir meyil vardır. Lupus nefritli hastalarda yapılan böbrek biopsilerinde elektron mikroskobu ile endotel hücrelerinde virusa benzer partiküller tesbit edilmiştir (3). Bu inklüzyon cisimcikleri glomerulden başka adale, deri ve peritübüler kapiller endotel hücrelerinde de gösterilmiştir. Bu inklüzyonlar, viral tabiatlı ise, SLE etyolojisinden sorumlu olabilirler veya hastalığın aktif olarak tuttuğu dokularda hücrelerin bir kısmında görülen reaktif bir fenomen olarak kabul edilebilirler (4). Bugünkü laboratuvar tekniği ile hücre nükleusunun muhtelif komponentleri ile reaksiyon veren antinükleer antikorları (ANA) tanımak mümkündür. Bunlar gammaglobulin fraksiyonundadırlar (5). SLE en karakteristik ANA'u LE hücre fenomeninden sorumlu olan «antinükleoprotein (anti-DNP)» dir. Bu antikor, normal kromozom meteryeli içinde mevcut olan DNA-protein kompleksi ile reaksiyon verir. Bu faktör tedavi edilmemiş SLE hastaların serumunda daima mevcuttur. Fakat sessiz periyodlarda ve steroid tedavisi sırasında daha küçük titrasyondadır. Nadiren SLE hastalarda anti-DNP bulunmayabilir. Diğer kollagen doku hastalıklarında daha nadir olmak üzere romatoid artiritli vak'alarında % 15'inde, anti-DNP tesbit edilmiştir.

SLE hastaların % 25'inde anti-DNP faktör bulunduğu halde LE hücresi negatiftir. Bu anti-DNP faktör titrasyonunun düşük olmasından veya fagositik aktivitenin başka sebeplerle inhibe edilmesinden ileri geldiği düşünülebilir. İkinci önemli antikor protein ile kompleks yapmamış DNA ile reaksiyon veren «anti-DNA» antikorudur. SLE hastaların takriben 2/3'ünün serumunda, bilhassa hastalığın akut fazında bulunur. Negatif oluşu tanıyı reddettirmez. Fakat diğer kollagen doku hastalıklarında nadiren bulunduğundan, müspet oluşu SLE teşhisini kuvvetle destekler. Genellikle kısa süreli bir kortikosteroid tedavisinden sonra kaybolur (6). Bununla beraber ANA'lara direkt patogenetik bir rol atfedilmemiştir. ANA ihtiva eden serumun insanlara transfüzyonu ile hastalık husule gelmemektedir. Doku kültürlerinde, normal hücrelerin üzerine antinükleer antikorlar ilâve edilince sitotoksik bir etki görülmemiştir (7).

SLE hastalarının serumlarında gammaglobulin değeri yüksektir ve serum elektroforezinde gammaglobulin dağılımı diffuzdur (8, 9).

SLE hastalarının bir kısmında antinükleer faktörlerden başka, romatoid faktör vardır ve yabancı Wesserman reaksiyonu bulunabilir (9, 10).

Romatoid artiritli (RA) vak'alar LE'ye dönüşebilir (11). Bazan da vak'alar her iki hastalık için karakteristik bulguları ihtiva edebilir (7).

Literatürün incelenmesindeson 20 yılda 116 vak'ada SLE ve RA beraber bulunmuştur. Her iki hastalık için spesifik pozitif serolojik testlerin bulunduğu vak'alarda, kontraktür gösteren artirit mevcudiyetinde RA; glomerulonefrit bulgularının tesbit edilmesinde ise SLE teşhisi düşünülmelidir. LE hücrelerinin bulunması SLE teşhisini destekler (7).

Ateş, artirit, döküntü, böbrek hastalığı, poliserozit, hepatosplenomegali ve lenfadenopati gibi çeşitli belirtilerle karakterize bir hastalık olan SLE özellikle genç kadınların hastalığı olarak bilinir (12). Kadınlarda 15 - 44 yaşları arasında, hormonal bakımdan aktif oldukları devirde en sık olarak görülmektedir. Erkeklerde ise görülme oranı yaşla ilgili değildir. Kadın ve erkek arasındaki görülme oranı 5/1 veya daha fazladır. SLE 10 yaşın altında nadir, 5 yaşın altında ise hemen hiç yoktur (21, 13, 14, 15). Literatür araştırmalarında, 320 vak'anın, gözden geçirilmesinde 10 yaşın altında vak'a sayısı 9 (15): 299 vak'alık diğer bir toplamada 10 yaşın altında sadece 3 vak'a tespit edilmiştir (16). Bu literatür bilgisine dayanarak hastamızın 6 yaşında ve erkek oluşu ilgi çekici bulunmuştur. Zencilerde beyazlara nazaran daha sık görülmektedir (13, 14, 16). Bu da zencilerde gammaglobulin fraksiyonunun yüksek olmasına bağlanmıştır. Daha önce belirtildiği gibi SLE'li hastalarda hipergammaglobulinemi vardır. Vak'amızın protein elektroforezinde α_2 ve gammaglobulin fraksiyonlarında yükselme tesbit edildi. Ayrıca iki veya daha fazla SLE vak'ası bulunan ailelerin diğer fertlerinden, bazılarında hipergammaglobulinemi tesbit edilmiştir (12, 13, 17, 18). Vak'amızın ailesi gammaglobulin yönünden incelenememiştir. Ailevi SLE vak'alarının yanı sıra hastalığın ikizlerde de görülmesi genetik taşınmayı telkin etmektedir (18).

Hastalık çok çeşitli klinik tablolar gösterebilir. Bir incelemeye göre ateş % 100, artirit % 80 döküntü % 75, plörezi % 60, lenfadenopati % 50, hepatosplenomegali ve perikardit % 25, oranında bulunmuştur (12). Diğer araştırmalara göre, böbreklerin hastalığa iştiraki % 60-89, santral sinir sisteminin ise % 15 olarak gösterilmiştir (14, 19, 20). SLE seyri esnasında genellikle bulunan perikardit ve myokardite ilâveten nonbakterial veriköz endokarditler de görülmektedir (21, 22).

Bizim vak'amızda ateş ve yüzde kelebek tarzında kırmızılığa ilâveten glomerulonefrit bulguları vardı.

SLE vak'alarının laboratuvar tetkiklerinde pozitif LE hücresi ANA mevcudiyetine ilâveten, anemi, lökopeni, trombositopeni (23), yüksek sedimantasyon, sefalinflokülasyon ve thymol bulanıklık testlerinde bozukluk, yalancı pozitif sifilis serolojik reaksiyonu, romatoid faktör mevcudiyeti, hipergammaglobulinemi, pozitif direkt cooms testi, proteinüre, hematüri, piüri ve azot retansiyonu gösterilebilir (12).

Hastamızda anemi, lökopeni, hipergammaglobulinemi, azot retansiyonu, proteinüri, hematüri vardı. Pozitif LE hücresi bulundu ve yüzdeki kırmızı lekeden yapılan cild biopsisi de lupus eritematosis'un mevcudiyetini gösterdi. Bu bulgulara göre hastamız böbrek lezyonu gösteren bir SLE idi.

SLE hastaları, Pollak ve arkadaşları şu 4 grupta topladılar. 1 — Normal böbrek, 2 — Lupus glomerulitis, 3 — Aktif glomerulonefritis, 4 — Membranöz lupus glomerulonefritis. Böbrek lezyonlarının en hafifi lupus glomerulitisidir ve böbrek biopsisi yapmadan tesbit edilemez. Genellikle lupus glomerulonefritisli hastalar hızla kötüleyip renal yetmezlikten öldüğü halde, membranöz tip lupus glomerulonefritli hastalarda böbrek yetmezliği geç teşekkül eder. Post mortem tetkiklerde SLE vak'alarının % 75'inde, böbrek lezyonu olduğu bilinmektedir. Halbuki renal bozukluğun insidansını klinik olarak tayin etmek güçtür. Çünkü lupus nefriti proteinüri veya idrar sedimentinde anormallikler olmaksızın mevcut olabileceği gibi bunun aksine laboratuvar bulguları nefrit olmaksızın geçici olarak görülebilir.

Pollak 8 sene süre ile takip ettiği başlangıçta böbrekleri normal olan hastaların çoğunda daha sonra lupus glomerulitis ve mem-

branöz lupus glomerulonefritis meydana geldiğini, az bir kısmında ise lupus glomerulonefritis teşekkül ettiğini gösterdi. Hafif böbrek lezyonlarının daha sonra ağır lupus glomerulonefritine inkişafı sık görülmez (20). SLE membranöz glomerulonefriti diğer tip membranöz nefritlerden ayrılmazsa da bunlarda kolesterol seviyesinin daha düşük oluşu dikkati çekmektedir (24).

SLE'nin klâsik böbrek lezyonu, glomeruler «Wire-loop» tur. Kalınlaşmış bazal membranın yakınında ve bazen içinde asidofilik protein maddesinin depolanmasından ibarettir (25).

SLE seyrinde dolaşımda, antijen-antikor komplekslerinin bulunduğunu ve SLE nefriti olan hastaların böbreklerinde depo edildiği kabul edilir.

Aktif nefrit devresinde serumda kompleman yani B_{1C} ve B_{1E} globulin değerleri düşmektedir (26, 27). Flöresan antikor tekniği ile gammaglobulin ve komplemanın floküler ve granüler depozitler halinde glomerulde oturduğu gösterilir. SLE hastaların serumunda g_{1C} globulinin düşük değerleri direkt olarak hastalığın aktivitesi ile ilgili bulunmuştur (28).

SLE nefritli hastaların ve NZB/NZW F_1 farelerinin glomerullerinden, gammaglobulin fraksiyonunda ANA izole edilerek antijen antikor kompleksinin böbrek hasarına sebep olduğunu ileri süren hipotez desteklenmiştir (26, 27, 29). Glomerullerden başka lezyonlu derinin bazal tabakasında ve damar duvarında gammaglobulin tabiatındaki antiorların depolandığı gösterilmiştir (30, 31). Bu gammaglobulin reaksiyonunun karaciğerde oturarak, kronik aktif hepatite sebep olacağı ileri sürülmektedir (32).

SLE'de prognoz böbreğin hastalığa iştirak etmesi ile yakından ilgili bulunmuştur ve prognozun kötü olduğunu gösterir (12, 33, 34, 35).

SLE en mutad ölüm sebebi böbrek yetmezliğidir (20, 36). İlk teşhis edildikleri zaman, böbrek hastalığı olmayan veya minör proliferativ lezyonu olan hastalar genellikle iyi seyir gösterdikleri halde ilerlemiş böbrek lezyonu ve azalmış böbrek fonksiyonu gösteren hastalar da hızla böbrek yetmezliği ile kaybolurlar (35).

Erkeklerde SLE prognozunun daha ağır olduğu bildirilmektedir (12, 14, 37, 38). Hamileliğin ise hastalığın seyrini uzatarak iyi tesir ettiği görülmüştür. Bu iyi etki hormonal değişikliklere bağlanmaktadır (14).

SLE tedavisinde, bugün tercih edilen ilaç kortikosteroidlerdir. Uygun bir kortikosteroid tedavisinin yaşama müddetini uzattığı ve histolojik olarak da lezyonun ilerlemesine mani olduğu gösterilmiştir (12, 14, 20, 34, 35, 37, 38, 39).

SLE ve RA hastalar yüksek dozda ve uzun zaman verilen kortikosteroidleri hiperkortizisim belirtileri göstermeden tolere ederler. Bu hastalığın krizleri esnasında aşıkârdır. Bu hastalarda steroidlerin fibroblastlar tarafından parçalanması hızlanmakta veya serumda proteine bağlanmaları artarak tesirli fraksiyon olan serbest kortizol seviyesi düşmektedir (40). Bu nedenle lupus nefritli hastalarda, gerektiğinde, yüksek dozda steroid tedavisi yapılmalıdır (12, 34, 36, 39).

Hastamızda 1,5 mgr./kg/günde prednison ile tedaviye başladık. Daha sonra vak'a kontrole gelmediğinden tedaviden alınan netice bilinmemektedir.

ÖZET

İzah edilemeyen ateş ve glomerulonefrit belirtileri ile kliniğimize yatırılan bir hastada SLE teşhis edildi. LE hücre fenomeni müspetti, deri biopsisi SLE'yi teyid etti. Hastalığın 9 yaşından küçüklerde ve erkeklerde çok seyrek olması nedeniyle yazıldı. Bu münasebetle literatür gözden geçirildi. Klinik ve laboratuvar bulgular, özellikle Lupus Nefriti tartışıldı.

SUMMARY

Systemic Lupus Erythematosus

Report of a case. Six years old boy with SLE has been described. The patient has fever of unknown origin for seven weeks, and has clinical findings suggestive of glomerulonephritis. SLE cell phenomenon was positive. Skin biopsy from the rash on the face was diagnosed as being Lupus Erythematosus. The authors reemphasized the rarity of SLE under age of nine years and sex predilection, male/female ratio being 1/5. The literature has been reviewed. The clinical and laboratory findings, especially lupus nephritis have been discussed.

LİTERATÜR

- 1 — HARRISON, T. R.: Principles of internal Medicine. Fifth Edition. Mc Grow-Hill Book Company, 1966.
- 2 — NELSON, W. E.: Text book of Pediatrics, Ninth Edition, W. B. Saunders Company, 1969.
- 3 — KAWANO, K., MILLER, L., KIMMELSTIEL, P.: Virus-like Structures in Lupus Erythematosus New Eng. J. Med. 281: 1228, 1969.
- 4 — NORTON, W. L.: Endothelial Inclusions in Active Lesions of Systemic Lupus Erythematosus. J. Lab. and Clin. Med. 74: 369, 1969.
- 5 — AZOURY, F. J., CUM, O. B.: Antinuclear Factors in Nephrotic Syndrome Secondary to Systemic Lupus Erythematosus and in Leprosy Amer. J. Med. Scien. 253: 661, 1967.
- 6 — FRIOU, G. J.: Antinuclear Antibodies: Diagnostic Significance and Methods, Arthritis Rheum. 10: 151, 1967.
- 7 — KONTOR, G. L., BICKEL, Y. B., BARNETT, E. V.: Coexistence of Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. Amer. J. Med. 47: 433, 1969.
- 8 — BERNSTEIN, S. H., ALLERHOND, J.: Abnormalities of Serum Proteins as Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever. Amer. J. Med. Sci. 247: 431, 1964.
- 9 — AXELSSON, V., HÖLLEN, J.: The Frequency of Pronounced Polyclonal Hypergamma globulinemia in a Random Population Acta Med. Scand. 445: 97, 1966.
- 10 — STREJCEK, J., MALINA, L., BIELICKY, T.: Antinuclear Factors; Rheumatoid Factors and Bordet-Wasserman Reaction in Chronic and Systemic Lupus Erythematosus Acta Derm. Venereol 48: 198, 1968.
- 11 — POPE, F. B., HOLLEY, K. E., STACEY, R. R., Mc DUFFIE, F. C. STICKLER, G. B.: Rheumatoid Arthritis versus Lupus Erythematosus in a Child. Clinical Pediat. 8: 636, 1969.
- 12 — JACOBS, J. C.: Systemic Lupus Erythematosus in Childhood Pediat. 32: 257, 1963.
- 13 — SIEGEL, M., REILLY, E. B., LEE, S. L.; FUERST, H. T.; SEELEN-FREUND, M.: Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: Time, Trend and Racial Differences. Amer. J. Public Health, 54: 33, 1964.
- 14 — SIEGEL, M., GWON, L., LEES, S. L., RIVERO, I.; WONG, W.: Survivorship in Systemic Lupus Erythematosus: Relationship to Race and Pregnancy Arth. and Rheum. 12: 117, 1969.

- 15 — MADDOCK, Jr. R. K.: Incidence of Systemic Lupus Erythema tosus by Age and Sex JAMA, 191: 137, 1965.
- 16 — SIEGEL, M., SEELENFREUND, M.: Racial and Social Factors in Systemic Lupus Erythematosus JAMA, 191: 77, 1965.
- 17 — RANDLE, A. P. H., BRUEKNER, F. E.: Familial Lupus Erythematosus Ann. Phys. Med. 8: 299, 66.
- 18 — JOSEPH, R. R., ZARAFONETIS, C. J. D.: Fatal Systemic Lupus Erythematosus in Identical Twins. Amer. J. Med. Sci., 249: 190, 1965.
- 21 — BERNHARD, Ö. C., LANGE, R. L., HERSLEY, G. T.: Aortic Disease With Valvular Insufficiency as the Principal Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus Ann. Intern. Med. 71: 81, 1969.
- 22 — BERNSTEIN, H., BLUN, R. L.; ALPERN, H. L.: An Unusual Electrocardiographic Finding in Systemic Lupus Erythematosus New Physician 13:A 64, 1964.
- 23 — BRECKENRIDGE, R. T., MOORE, R. D. RATNOFF, O. D.: A Study of Thrombocytopenia. New Histologic Criteria for the Differentiation of Idiopathic thrombocytopenia and thrombocytopenia Associated with Disseminated Lupus Erythematosus Blood. 30: 39, 1967.
- 24 — SHEARN, M. A.: Normocholesterolemic Nephrotic Syndrome of Systemic Lupus Erythematosus Amer. J. Med. 36: 250, 1964.
- 25 — GRISHMAN, E.; CHURG, E.: Extraglomerular «Wire Loops» in Systemic Lupus Erythematosus. Amer. J. Cardiol. 14: 888, 1964.
- 26 — KOFFLER, D., SCHUR, P. H., KURKEL, H. G.: Immunological Studies Concerning the Nephritis of Systemic Lupus Erythematosus J. Exp. Med. 126: 607, 1967.
- 27 — KUNKEL, H. G.: Mechanisms of Renal Injury in systemic Lupus Erythematosus Arthritis Rheum. 9: 725. 1966.
- 28 — GOTOFF, S. P., ISAACS, E. W., MUOHRCKE, R. C.; SMITH. R. D.: Serum Beta Globulin in Glomerulonephritis and Systemic Lupus Erythematosus Ann. Intern. Med. 71: 327, 1969.
- 29 — SEEGOL, B. C., AECINNI, L., ANDRES, G. A.; BEISER, SM.; CHNSTIAN, C. L., ERLANGER, B. F., HSU, K. C.: Immunologic Studies of Autoimmune Disease in NZB/NZW F₁ Mice J. Exp. Med. 130: 203, 1969.
- 30 — CORMANE, R. H.: «Bound» Globulin in the Skin of Patients with Chronic and Discoid Lupus Erythematosus and Systemic Lupus Erythematosus Lancet 1: 534, 1954.

- 31 — BOORT DE LA FAILLE - KUYPER, E. H., CORMANE, R. H.: The Occurrence of Certain Serum Factors in the Dermal-Epidermal Junction and Vessel Walls of the Skin in Lupus Erythematosus and other Skin Diseases Acta Derm. Venerol. 48: 578, 1966.
- 32 — BENNER, E. J., GOURLEY, R. T., COOPER, R. A.; BENSON, J. A.: Ann. Intern. Med. 68: 405, 1968.
- 33 — SOFFER, L. J.; SOUTHERN, A. L.; WIENER, H. E.; WOLF, R. L.: Renal manifestations of Systemic Lupus Erythematosus Ann. Intern. Med. 54: 215, 1961.
- 34 — GARY, N. E.; MAHER, J. E.; SCHREINER, G. E.: Lupus Nephritis: Renal Function after Prolonged Survival. New. Eng. J. Med. 276: 73, 1967.
- 35 — ZWEIMON, B.; KORNBLUM, J.; CORNOG, J.; HILDRETH, E. A.: The Prognosis of Lupus Nephritis. Ann. Intern. Med. 69: 441, 1968.
- 36 — SMITH, Jr. F. G.; LITMAN, N.; LA HE, H.: Lupus Glomerulonephritis: The Effect of Large Doses of Corticosteroids on Renal Function and Renal Lesions in Two Children. Amer. J. Dis. Child. 110: 302, 1965.
- 37 — KELLUM, R. E., HASERICK, J. R.: Systemic Lupus Erythematosus. Arch. Int. Med. 113: 200, 1964.
- 38 — LEONHARDT, T.: Long. Term Prognosis of Systemic Lupus Erythematosus Acta Med. Scand. Suppl. 445: 440, 1966.
- 39 — DUBOIS, E. L.: Management of Systemic Lupus Erythematosus Mod. Treatm. 3: 1245, 1966.
- 40 — GRAYZEL, E. F., LONGSON, D.: Cortisol Tolerance in Rheumatic Diseases Lancet, II: 66, 1964.

(Mecmuaya geldiği tarih : 4 Nisan 1970)