



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDE SİSTEMİK
LUPUS ERİTEMATOZUS TANISI İLE TAKİPLİ HASTALARDA
POLİOTOİMMÜNİTENİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Arzu TAGHİYEVA

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2022**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ'NDE SİSTEMİK
LUPUS ERİTEMATOZUS TANISI İLE TAKİPLİ HASTALARDA
POLİOTOİMMÜNİTENİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Arzu TAGHİYEVA

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şule Apraş BİLGEN
Doç. Dr. Levent KILIÇ**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecinde ve hayatımın her alanında yanımda olan, bugüne gelmemde paha biçilmez emeği olan sevgili aileme bu yoğun süreçte gösterdiği sabırları ve desteği için,

Tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Şule Apraş Bilgen'e çalışmanın her aşamasında sağladığı destek ve yakın ilgisi için,

Sayın Doç. Dr. Levent Kılıç'a çalışmanın her aşamasında sağladığı destek ve tez sürecinde bilgilerini benimle paylaşması için,

Tez sürecinde bana desteği olan tüm Romatoloji bilim dalı uzman doktorlarına yardımları için,

Romatoloji poliklinikte çalıştığım tüm değerli hocalarım ve çalışanlarına,

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Arzu Taghiyeva

ANKARA, 2022

ÖZET

Taghiyeva, A. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi’de sistemik lupus eritematosus tanısı ile takipli hastalarda polioimmünitenin araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022.

Çalışmamızda Hacettepe Hastanesi Romatoloji bölümünde takipli SLE tanılı hastaların polioimmünite sıklığının, bu hastalarda klinik bulguları ve komorbiditelerinin, laboratuvar değerlerinin ve otoantikör profilinin, polioimmünitenin prognoza olan etkisinin, risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aralık 2021 – Ağustos 2022 arasında polikliniğimize başvuran 310 (%88,1 kadın) hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 152’de (%49,0) polioimmünite mevcuttu. Hastaların ortalama yaşları 42,98 ($\pm 14,3$) yılı. Ortalama SLE tanı yaşları 31,08 ($\pm 14,0$), ortalama hastalık süresi 148,4 ($\pm 97,3$) aydı. Polioimmünitesi olan hastalar olmayan kontrol grup hastalara göre daha ileri yaşta olduğu (45,21) $\pm 14,21$ ve 40,84 ($\pm 14,26$), $p=0,007$) ve daha ileri yaşta SLE tanısını aldığı (33,26 ($\pm 13,89$) ve 28,98 (13,92), $p=0,007$) görüldü. En sık saptanan otoimmün hastalıklar ise sırasıyla AFAS 55 (%17,7), OİTH 36 (%17,7), SS 36 (%11,6) ve RA 15 (%4,8) idi. Kırk iki (%13,5) hastada 2 ve daha fazla ek otoimmün hastalık vardı. Overlap sendromu ise 56 (% 18,1) hastada saptandı. Polioimmünite grubunda kontrol grubuna göre apL antikorlarının (71 (%46,7) ve 36 (%22,8), $p=0,000$), anti-Ro/SsA (50 (%33,1) ve 28 (% 17,7), $p=0,001$), anti-La/SsB (16 (% 10,5) ve 9 (%5,7), $p=0,042$) daha fazla, Anti-RNP antikorları (15 (%9,9) ve 27 (%17,1), $p=0,011$) ve kompleman düşüklüğü (95 (%62,5) ve 124 (%78,5), $p=0,001$) ise daha az görülmekteydi. Polioimmün grup hastalarda SLEDAİ-2K hastalık aktivitesi daha yüksek saptanmıştır. Çoklu değişkenli analize göre aile öyküsü olması polioimmünite riskini 2.5 kat arttırmaktadır (OR: 2.5 CI: 1,4-4,5, $p=0,002$). apL pozitifliği (OR: 3,8 CI: 2,0-7,3, $p=0,000$) ve HT (OR: 2,0, CI: 1,0-3,9, $p=0,049$) da önemli risk faktörü olduğu görüldü. Hipokomplementemi olan hastalarda ise polioimmünitenin %50 daha az olduğu, renal tutulumu olan hastalarda polioimmünitenin %30 daha az olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, polioimmünite, otoimmün hastalıklar

ABSTRACT

Taghiyeva, A. Investigation of polyautoimmunity in patients with systemic lupus erythematosus followed in Hacettepe University Hospital. Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialization Thesis, Ankara, 2022. In our study, it was aimed to evaluate the frequency of polyautoimmunity in patients with SLE diagnosed in Hacettepe Rheumatology Department, their clinical findings and comorbidities, laboratory values and autoantibody profile, its effect on prognosis, and risk factors. Three hundred ten (88.1% female) patients who applied to our outpatient clinic between December 2021 and August 2022 were included in the study. Of these, 152 (49.0%) had polyautoimmunity. The mean age of the patients was 42.98 ($\pm 14,3$) years. The mean age of the diagnosis of SLE was 31,08 ($\pm 14,0$) and the mean disease duration was 148,4 ($\pm 97,3$) month. Patients with polyautoimmunity were older (45,21 $\pm 14,21$) vs 40,84 ($\pm 14,26$), $p=0,007$) and were diagnosed with SLE at an older age (33,26 ($\pm 13,89$) vs 28,98 (13,92), $p=0,007$) than the control group patients without polyautoimmunity. The most common autoimmune diseases were AFAS 55 (17,7%), AITD 36 (17,7%), SS 36 (11,6%) and RA 15 (4,8%), respectively. Forty-two (13,5%) patients had 2 or more additional autoimmune diseases. Overlap syndrome was detected in 56 (18,1%) patients. In the polyautoimmunity group, compared to the normal group, aPL antibodies (71 (46,7%) vs 36 (22,8%), $p=0,000$), Ro/SsA (50 (33,1%) vs 28 (17,7%), $p=0,001$), anti-La/SsB (16 (10,5%) vs 9 (5,7%), $p=0,042$) were more common, while Anti-RNP antibodies (15 (9,9%) vs 27 (17,1%), $p=0,011$) and low complement (95 (62,5%) vs 124 (78,5%), $p=0,001$) were less common. SLEDAI-2K disease activity was found to be higher in patients in the polyautoimmunity group. According to multivariate analyses, having the family history increases the risk of the polyautoimmunity 2.5 times (OR: 2.5 CI: 1,4-4,5, $p=0,002$). aPL positivity (OR: 3,8 CI: 2,0-7,3, $p=0,000$) and hypertension (OR: 2,0, CI: 1,0-3,9, $p=0,049$) are also important risk factors. On the other hand, it was observed that polyautoimmunity was 50% less in patients with hypocomplementemia and 30% less in patients with renal involvement.

Key words: Systemic lupus erythematosus, polyautoimmunity, autoimmune disease

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	viii
TABLolar.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sistemik Lupus Eritematosus	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.1.4. Klinik Bulgular	10
2.1.4.1. Cilt Bulgular	10
2.1.4.2. Kas ve İskelet Sistem Bulgular	12
2.1.4.3. Renal Bulgular	14
2.1.4.4. Hematolojik Bulgular	16
2.1.4.5. Pulmoner Bulgular	17
2.1.4.6. Kardiyak Bulgular	20
2.1.4.7. Gastrointestinal Bulgular	21
2.1.4.8. Nöropsikiyatrik Bulgular	23
2.1.4.9. Göz Bulguları	25
2.1.5. Sınıflandırma Kriterleri.....	26
2.1.6. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	28
2.1.7. Tedavi.....	33
2.2. Poliotoimmünite	36
2.2.1. Otoimmün Totoloji	36
2.2.2. Poliotoimmünite ve Overlap Tanımı	38

2.2.3. Çoklu Otoimmün Sendrom (ÇOS).....	39
2.2.4. Polioimmünite Risk Faktörleri.....	39
2.2.5. Polioimmünite ve Otoimmün Hastalıklar	40
2.2.6. Polioimmünitenin SLE’de Prognoza Olan Etkisi	42
2.2.7. SLE ve Polioimmünite	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1. Hastalar.....	45
3.2. Çalışma protokolü	45
3.3. İstatistiksel Yöntemler	48
3.4. Araştırmanın Etik Onayı.....	48
4. BULGULAR	49
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri	49
4.2. Hastaların Klinik Özellikleri ve Komorbiditeleri	50
4.3. SLE Hastalarında Polioimmünite Dağılımı	51
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
7. KAYNAKLAR.....	72
8. EKLER	81
Ek-1: Veri Toplama Formu	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACR	Amerikan Romatoloji Cemiyeti
AF	Atriyal fibrilasyon
AKLE	Akut kutanöz lupus eritematosus
ANA	Anti-nükleer antikor
Anti-dsDNA	Anti-çift sarmallı DNA antikor
Anti-Sm	Anti-Smith antikor
Anti-snRNP	Anti-küçük nükleer ribonükleik partikül
Anti-RNP	Anti-ribonükleoprotein
aPL	Antifosfolipid antikorları
AVN	Avasküler nekroz
BAFF	B hücresi aktive edici faktör
BCR	B lenfosit antijen reseptörü
CCP	anti-siklik sitrüline peptit
CRP	C-reaktif protein
ÇOS	Çoklu otoimmün sendrom
DNA	Deoksiribonükleik asit
EBV	Ebstein-Barr virüs
EULAR	European Alliance Of Associations For Rheumatology
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	Hiperlipidemi
HLA	İnsan lökosit antijen
HRT	Hormonal replasman tedavisi
HT	Hipertansiyon
HÜTF	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İAH	İnterstisyel akciğer hastalığı
ISN/RPS	Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği
IFN	İnterferon
ITP	İdiopatik trombositopenik purpura
IVIG	İntravenöz immunglobulin
KAH	koroner arter hastalığı

KBH	kronik böbrek hastalığı
KKLE	Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus
KKY	konjenital kalp yetmezliği
KOAH	kronik obstruktif akciğer hastalığı
LA	Lupus antikoagulanı
LDH	laktat dehidrojenaz
LE	Lupus eritematozus
LMV	Lupus mesenterik vaskülit
MMF	Mikofenolat mofetil
NPSLE	Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus
OİTH	Otoimmün Tiroid Hastalığı
OK	Oral kontraseptif
OH	Otoimmün hastalıklar
PAH	Pulmoner arter hipertansiyonu
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid faktör
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
SKLE	Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAİ	SLE hastalık aktivite indeksi
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
Sm	Smith antijeni
SNP	Single nucleotide polymorphism
SS	Sjogren sendromu
SSS	Santral sinir sistemi
SVO	Serebrovaskuler olay
T1DM	Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TLR	Toll-like reseptör
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
UV	Ultraviyole
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Non-renal SLE tedavisi.....	35
Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların polioimmüniteye göre sınıflandırılması.....	48

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
Tablo 2.1.	Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği (Isn/Rps) 2003 Lupus Nefriti Sınıflandırması.....	16
Tablo 2.2.	Sistemik Lupus Eritematozusta görülen nöropsikiyatrik sendromlar	24
Tablo 2.3.	SLICC Tanı Kriterleri.....	26
Tablo 2.4.	EULAR/ACR-2019 Tanı Kriterleri.....	27
Tablo 2.5.	SLEDAI-2K	30
Tablo 2.6.	SLICC/ACR.....	32
Tablo 2.7.	Otoimmün totolojiyi destekleyen otoimmün hastalıklar arasındaki ortak özellikler.....	37
Tablo 2.8.	SLE hastalarında polioimmünite sıklığı	43
Tablo 4.1.	Sistemik Lupus Hastalarında hastalarda sosyodemografik bilgileri.....	49
Tablo 4.2.	SLE hastalarının klinik bulgular	50
Tablo 4.3.	SLE hastalarının ek komorbiditeleri.....	51
Tablo 4.4.	SLE hastalarında Polioimmünite dağılımı.....	51
Tablo 4.5.	Tüm SLE hastalarda eşlik eden otoimmünitelerin sıklığı	52
Tablo 4.6.	Polioimmünitesi olan SLE hastalarda eşlik eden otoimmünitelerin dağılımı	53
Tablo 4.7.	Sistemik lupus eritematozus hastalarında cinsiyete göre polioimmünite, ÇOS ve aile öyküsü.....	54
Tablo 4.8.	Hastaların demografik bilgileri, hastalık aktivitesi ve hasar indeksi.....	55
Tablo 4.9.	Hastaların klinik bulguların karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.10.	Hastaların komorbiditelerin karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.11.	Hastaların antikor profilin karşılaştırılması	58
Tablo 4.12.	Hastaların aldıkları tedavilerinin karşılaştırılması	59
Tablo 4.13.	SLE ile diğer otoimmünitelerin arasında zaman farkı (yıl)	60
Tablo 4.14.	Polioimmünitesi olan hastalarda regresyon analizi	60
Tablo 4.15.	Renal tutulum ile otoantikorlar arasında ilişki.....	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün hastalıklar (OH), ortak immünopatojenik mekanizmalar ve risk faktörleri ile karakterli, kronik ve klinik olarak heterojen bir hastalık grubudur. OH zaman içerisinde kalıtsal (genetik ve epigenetik) ve çevresel faktörlerin etkileşimine bağlı olarak hastanın kendi antijenlerine karşı immünolojik tolerans kaybı ile meydana gelmektedir. OH'ların çeşitli klinik bulguları, fizyopatolojik mekanizmaları, çevresel ve genetik faktörleri paylaştığına dair güçlü kanıtlar vardır. Bu, OH'ların ortak bir kökene sahip olduklarını göstermektedir ve bir OH'nın diğerleriyle bir arada bulunabileceğini açıklamaktadır (1).

Aynı bireyde birden fazla OH'nın varlığı poliotoimmünite olarak tanımlanmaktadır. Poliotoimmünite, OH'ların ciddiyetini etkileyebileceği için önemlidir. Bazı yazarlar, poliotoimmünite mevcut olduğunda belirli bir OH'nın daha şiddetli seyrettiğini iddia ederken, diğerleri ise etkisi olmadığı veya hatta daha iyi bir prognoz olduğunu düşünmektedir. Ailevi otoimmünite ve kadın cinsiyet, poliotoimmünite için risk faktörleri olarak bilinmektedir (2).

Sistemik lupus eritematosus (SLE) iyi tanımlanmış ve poliotoimmünitenin sık görüldüğü OH'lardan birisidir. SLE hastalarında poliotoimmünite %33-45 arasında bildirilmiştir (3). SLE hastalarına eşlik eden diğer otoimmün durumlar; otoimmün tiroid hastalığı (OİTH), antifosfolipid sendromu (AFAS) ve Sjögren sendromudur (SS). Ailesel otoimmünite, eklem tutulumu ve anti-Ro otoantikörlerinin varlığı, SLE hastalarında poliotoimmünite için gösterilmiş risk faktörleridir.

Bu çalışmada Aralık 2021 – Ağustos 2022 arasında Hacettepe Hastanesi Romatoloji Polikliniğine giriş yapan tüm sistemik lupus eritematosus tanısı olan hastalarda, 22 OH'ların değerlendirilmesi planlandı. Yapılan bu çalışmanın temel amacı sistemik lupus eritematosus'da poliotoimmünite sıklığının ve SLE hastalarında poliotoimmünite için risk faktörlerinin belirlenmesidir. Çalışmanın sekonder amacı, SLE hastalarında poliotoimmünitenin varlığının hastalık aktivitesi veya hasarla ilişkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Lupus Eritematosus

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Sistemik lupus eritematozus (SLE) organ ve hücrelerin doku bağımlı otoantikorlar ve immün komplekslerin aracılığıyla hasara uğradığı; çok sayıda farklı klinik ve immünolojik anormalliklerle karakterli kronik otoimmün, inflamatuvar, multisistemik hastalıktır. SLE, birçok farklı organ ve sistemleri etkileyebilen, klinik olarak alevlenme ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Birçok hastada ilk klinik belirti ve semptomlar ortaya çıkmadan yıllar önce otoantikorlar saptanabilir.

"Lupus" (latince "kurt" anlamına gelen) terimi ilk kez Orta Çağ'da kurt ısırığına benzeyen eroziv cilt lezyonlarını tanımlamak için kullanılmıştır. 1846'da Viyanalı doktor Ferdinand von Hebra (1816–1880), malar döküntülerini tanımlamak için kelebek metaforunu kullanmıştır. Ferdinand von Hebra ayrıca ilk kez 'lupus eritematozus' terimini kullanıp, ilk çizimlerini 1856'da 'Atlas of Skin Diseases' adlı kitabında yayınladı. Lupusun, viseral belirtilere sahip olup sistemik bir hastalık olduğu ilk olarak Moriz Kaposi (1837–1902) tarafından kabul edildi. Daha sonra sistemik form, Baltimore'da Osler ve Viyana'da Jadassohn tarafından daha da geliştirildi.

Diğer önemli kilometre taşları arasında Almanya'dan Reinhart ve Hauck tarafından 1909'da SLE'de sifiliz için yanlış pozitif testin tanımı, New York'ta 1923'de Libman ve Sacks tarafından SLE'deki endokardit lezyonlarının tarifi, Baehr tarafından 1935'de glomerüler değişikliklerin açıklaması ve 1941'de yılında 'yaygın bağ dokusu hastalığı' teriminin Klemperer, Pollack ve Baehr tarafından kullanılmasıdır. SLE modern çağın başlangıcı ise, 1948'de Mayo Clinic'te Hargraves, Richmond ve Morton tarafından 'LE' hücresinin keşfiyle başlamıştır (4).

2.1.2. Epidemiyoloji

Son 40 yılda SLE insidansı tüm dünyada neredeyse üç katına çıkmıştır. Bunun bir sebebi son yıllarda hafif SLE vakalarının daha erken tanı alması olabilir (4). Aynı

ülke veya coğrafi bölge içinde bile SLE sıklığında yüksek değişkenlikler gösterilmiştir (5, 6). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki SLE prevalansı 100.000'de 20-150 vaka arasında değişmektedir (7-10). Amerika Birleşik Devletleri'nde SLE'nin prevalansının Afrikan Amerikan'larda, Hispanik Amerikan'larda ve Asyalı'larda beyaz ırkla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Siyah ırkta böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) oranı (sırasıyla %40.5 ve %15.3) beyaz SLE hastalarına kıyasla (sırasıyla %18.8 ve %4.5) daha yüksektir (8). Avrupa'da SLE sıklığı diğer bölgelere göre daha düşük olma eğilimindedir (5).

Kadınlar, her yaş ve etnik grup için erkeklerden daha sık etkilenmektedir (10). Kadın-erkek oranı yaşamın ilk on yılında 3-5:1'ken, erişkinlerde 7-15:'dir. Kadınlarda SLE'nin daha sık görülmesinin seks hormonları, genetik, epigenetik ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastalığın başlangıç zamanı, klinik belirtiler, komorbiditeler ve genel hastalık seyri SLE'li erkek ve kadın hastalar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Kadınlara (30-50 yaş) kıyasla, erkeklerde daha ileri yaşlarda (50-70 yaş) zirve yapar. Bazı çalışmalarda erkeklerin nefrit ve serozit gibi daha şiddetli tabloyla ortaya çıktığı gösterilmiştir (5, 6).

Geç başlangıçlı lupus (50 yaşından sonra), tüm SLE hastaların %2-20'sinde görülür ve tipik olarak hastalık aktivitesi daha düşüktür. Daha önceki çalışmalarda, geç başlangıçlı lupus'da kadın cinsiyeti baskınlığının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Artrit, kutanöz semptomlar, malar döküntü, fotosensitivite, nefrit ve Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu gibi bazı belirtiler erişkin başlangıçlı SLE'ye kıyasla geç başlangıçlı SLE'de daha az sıklıkla görülür. Aynı zamanda daha sık serozit, akciğer tutulumu ve SS vakaları bildirilmiştir. Hastaların serolojik profili de tanı yaşından etkilenebilir. Çoğu çalışmada hipokomplementemi, anti-dsDNA, anti-RNP, antifosfolipid antikorlarının (aPL) pozitifliği yaşlı hastalarda daha düşük prevalansta bildirilmiştir. Bununla birlikte, muhtemelen artan komorbid hastalıklar nedeniyle geç başlangıçlı lupus'ta genel prognoz daha kötüdür (5, 11).

Tedavideki ilerlemelere rağmen, SLE'deki mortalite oranları genel popülasyondan üç kat daha sıktır (9).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

SLE'nin etiyojisi net olmamakla beraber, kadın cinsiyetinin, patogenezini güçlü bir şekilde etkilediği bilinmektedir. Genetik ve çevresel faktörler de önemli rol oynar. Otoimmün bozuklukların çoğu genel popülasyonda %0-1-1.0 arasında bir sıklığa sahiptir. SLE'li hastaların birinci derece akrabalarında, OH'ların prevalansı yaklaşık beş kat daha yüksektir (12). Yapılan gözlemsel çalışmalarda, birçok ailede birden fazla SLE vakasının ve diğer OH'ların varlığı ortak genetik yatkınlığı desteklemektedir (13).

Genetik faktörler

SLE multigenetik bir hastalıktır. Popülasyon çalışmaları, SLE'ye yatkınlığın *İnsan Lökosit Antijeni* (HLA) sınıf 2 gen polimorfizmiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca farklı etnik kökenlerden hastalarda, HLA DR2 ve DR3'ün SLE gelişimi için rölatif riski yaklaşık 2-5 kat arttırmıştır. HLA sınıf II genleri anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-nRNP ve anti-DNA gibi otoantikorların varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Diğer MHC genler arasında, kalıtsal kompleman eksiklikleri de SLE'ye yatkınlığı etkiler. Özellikle kompleman C2 ve C4'ü kodlayan HLA sınıf III genleri belirli etnik gruplarda SLE için risk oluşturur. Homozigot C4A null alleli olan hastalarda etnik kökenden bağımsız olarak SLE gelişme riski yüksektir. SLE, kalıtsal C1q, C1r/s ve C2 eksiklikleri ile ilişkilidir (14).

Son yıllarda yüz binlerce tek nükleotid polimorfizm (*SNP – single nucleotide polymorphism*) markerlarının kullanıldığı geniş genom çalışmalarında (GWAS) SLE ile ilişkili olabilecek birçok gen gösterilmiştir (4).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında (*Genome-wide association study* (GWAS)) otoimmün hastalıkları gelişimine yönelik hem ortak hem de farklı patojenik yollara yönelik SNP'ler tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda immün cevap ve inflamasyon'la ilişkili (*HLA-DR, PTPN22, STAT4, IRF5, BLK, OX40L, FCGR2A, BANK1, SPP1, IRAK1, TNFAIP3, C2, C4, C1q, PXX*), DNA tamiri (*TREX1*), inflamatuvar hücrelerin endotele adezyonu (*ITGAM*), doku hasar cevabı (*KLK1*,

KLK3) ile ilişkili genlerin önemi gösterilmiştir. Toll-benzeri reseptör (TLR) ve tip 1 interferon (IFN) sinyal yollarının da önemi vurgulanmıştır.

Bazı genetik lokuslar sadece hastalığa yatkınlığı değil, aynı zamanda hastalığın şiddetini de açıklayabilir. Örneğin, romatoid artrit (RA) ve SLE için genetik bir risk faktörü olarak bilinen STAT4 geni, aynı zamanda şiddetli SLE ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. SLE dahil en az altı otoimmün hastalıkta rol oynayan başka bir gen olan TNFAIP3, bu yolların temel bileşenlerinden biridir (4).

Epigenetik faktörler

DNA metilasyonu ve histonların post-translasyon modifikasyonları gibi kalıtsal veya çevresel olarak değiştirilebilen epigenetik faktörler SLE riskini artırabilir. Epigenetik terimi, DNA baz dizisi değişiklikleri dışında farklı mekanizmaların neden olduğu gen ekspresyonundaki değişiklikleri ifade eder. DNA metilasyonu ve X kromozomunun inaktivasyonu bazı kanserlerin gelişim sürecinde rol oynayan, şu ana kadar en iyi bilinen epigenetik faktörlerdir. SLE'li tek yumurta ikizlerinde gözlenen uyumsuzluklar kısmen de olsa, genlerin metilasyon durumundaki farklılıklar ile açıklanabilir. Epigenetik mekanizmalar, genetik ve çevresel risk faktörleri arasındaki eksik bağlantıyı temsil edebilir (4).

Çevresel faktörler

SLE'li hastaları ultraviyole, demetile edici ilaçlar, sigara, virüsler gibi çevresel faktörler etkileyebilir. Güneş ışığı, SLE'yi alevlendirebilecek en belirgin çevresel faktördür. Psikolojik stres ayrıca lupus geliştirme riskinde %50 artışla ilişkilidir (4, 15). Epstein-Barr virüsü (EBV), lupus gelişiminde olası bir faktör olarak tanımlanmıştır. EBV, B hücrelerinde bulunup B hücreleri ile etkileşime girebilir ve plazmasitoid dendritik hücreler tarafından interferon α (IFN α) üretimini indükler.

Bazı ilaçların hastalarda otoantikörleri indüklediği iyi bilinmektedir. 100'den fazla ilacın ilaca bağlı lupusa neden olduğu bildirilmiştir. İlaça bağlı lupus'un patogenezi iyi anlaşılammış olsa da asetilasyonla metabolize olan bazı ilaçlar, yavaş asetilatör olan hastalarda lupus kliniğinin gelişmesine sebep olabilirler. Bunun en iyi bilinen örnekleri olarak hidralazin ve prokainamid sayılabilir (4).

Hormonal faktörler

SLE daha sık doğurganlık çağındaki kadın hastalarda gelişir. Ergenlik öncesi ve menopoz sonrası başlangıcı nadirdir. Hipergonadotropik hipogonadizm ile karakterize Klinefelter sendromu olan hastalar SLE gelişimine yatkındır (14).

Her iki cinsiyetten SLE hastalarında anormal östrojen metabolizması gösterilmiştir. Östrojen hem fizyolojik hem de suprafizyolojik konsantrasyonlarda, humoral tepkileri kolaylaştırıp B hücresi proliferasyonunu artırarak antikor üretimine yol açar (14). Endojen östrojen konsantrasyonlarının SLE hastalık aktivitesini ve prognozu etkileyebileceğine dair kanıtlar vardır. SLE alevlenmelerinin, gebelik, tüp bebek sırasında ovulasyon uyarımı ve ekzojen östrojen uygulaması gibi hızlı hormonal değişim dönemlerinde meydana geldiği iyi bilinmektedir. Hastalar menopoza girdiğinde SLE aktivitesi azalma eğilimindedir. Epidemiyolojik çalışmalar, ekzojen östrojenlerin kullanımı ile SLE'nin başlangıcı arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Büyük bir hemşire kohortunda, hem geçmişteki oral kontraseptif (OK) hem de hormonal replasman tedavisi (HRT) kullanımının SLE gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca HRT kullanım süresine bağlı olarak SLE riskinde bir artış vardır (14).

Androjenlerin lenfosit fonksiyonları üzerindeki etkisi daha az bilinmektedir. Testosteron hem sağlıklı kişilerde hem de SLE'li hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde immünoglobulin üretimini azaltır (14).

Patogenez

SLE poliklonal B hücre aktivasyonu, otoantikor üretimi ve immün kompleks oluşumu ile karakterize edilen bir hastalıktır (14).

Endojen ve ekzojen nükleik asitler lupusta başlıca antijenik uyarıcıdır. Nükleik aside bağlı antijenleri hedef alan otoantikorlar hastalığın ayırt edici özelliklerindedir. Bu antijenlerin ana kaynağı apoptoz ve nötrofillerin hücre dışı tuzaklarıdır (NET'ler) (15). Apoptoz, lupus patogenezinde önemli bir yere sahiptir. Apoptotik hücreler tarafından salınan otoantijenler dendritik hücreler tarafından T hücrelerine sunulur. Aktive edilmiş T hücreleri ise interlekin 10 (IL10) ve IL23 gibi sitokinler salgılayarak B hücrelerinin antikor üretmesini sağlar. Bu T hücre bağımlı otoantikor üretimine ek

olarak, kombine B hücresi antijen reseptörüyle (BCR) T hücresinden bağımsız B hücresi uyarılması da mümkündür (4). UV ışığına maruz kalan keratinositlerden oluşan apoptotik hücreler Ro, La ve RNP dahil olmak üzere otoantijenlerden zengin kabarcıklar salgılar. Örneğin; endojen nükleik asitlere sahip immünokompleksler, TLR7 ve 9'un aktivasyonu yoluyla plazmasitoid dendritik hücreleri aktive edebilir. Bu partiküller “immünolojik olarak sessiz” ve antiinflamatuvar bir ortamda fagositoz ve klirensi kolaylaştırmak için C1q ve IgM gibi moleküller tarafından fizyolojik olarak kaplanır. Temizlenmemiş apoptotik atıklar inflamasyon ve otoantikor üretimi ile ilişkilidir. Örneğin, C1q eksikliği çocuklarda erken başlangıçlı SLE'ye yol açar (15).

Hem profesyonel APH'ler hem de B hücreleri antijenleri HLA molekülleri aracılığıyla T hücrelerine sunar. Aktive edilmiş T hücreleri sırayla B hücrelerini patojenik otoantikorlar üretmesi için uyarır (14).

Dendritik hücrelerin SLE patogenezinde merkezi rol oynadığı bilinmektedir. Bu hücrelerin farklı alt tiplerinin humoral ve hücreSEL immün sistemin regülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir.

Dendritik hücreler hem antijen sunucu hem de tip 1 interferonun ana üreticisi olarak hastalığa katkıda bulunur. İki çeşit dendritik hücreler bulunmaktadır: myeloid dendritik hücreler ve plazmasitoid dendritik hücreler. Myeloid dendritik hücreler, makrofaj-monositler veya dokuya özgü dendritik hücreler olarak farklılaşabilir. myeloid dendritik hücrelerin aksine, plazmasitoid dendritik hücreler güçlü tip I IFN üreticileridir (16).

Plazmasitoid dendritik hücreler, ürettikleri IFN- α ile NK hücrelerini aktive ederek patojenle enfekte olmuş hücrelerin NK tarafından öldürülmesini sağlarlar. IFN- α ayrıca T hücrelerini sitotoksik T hücrelerine olgunlaşmak üzere aktive eder. Patojenlerle teması takiben hem plazmasitoid hem de miyeloid dendritik hücreler T helper ve sitotoksik T hücrelerini, B hücrelerini, polimorfonükleer hücreleri ve naif ve hafıza T hücrelerini çeken kemokinler üretir (17).

Humoral bağışıklık esas olarak, B hücreleri ve T helper hücreleri üzerinde doğrudan etkileri olan interleükin 12 üreten CD14+ dendritik hücreler tarafından

düzenlenir. Derideki hücresel cevap, ağırlıklı olarak interlökin 15 üreten ve CD8+ sitotoksik T lenfositleri destekleyen Th hücrelerini aktive eden Langerhans hücreleri tarafından yönetilir. Ayrıca, dendritik hücreler tarafından B hücrelerinin doğrudan aktivasyonu, humoral otoimmüniteyi artırabilir. IL-6, B hücresi aktive edici faktör (TNFSF13B) ve interferon salgılayarak B hücresi olgunlaşmasını ve plazma hücrelerinde farklılaşmayı indükler. Dendritik hücreler erken (doğuştan gelen) ve daha sonra (adaptif) bağışıklık arasında önemli köprülerdir (12).

Tip 1 interferon, sistemik lupus eritematozus patogeneğinde merkezi bir role sahiptir. Kanser ve hepatit tedavisinde IFN- α kullanımını sonrasında SLE benzeri hastalık rapor edilmiştir (18). Buna ek olarak, SLE hastalarda artmış IFN- α kaydedilmiştir ve IFN- α konsantrasyonları hem hastalık aktivitesi hem de şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16).

Çoğu hücre, antiviral savunma mekanizmalarının bir parçası olarak IFN- α üretebilir. Plazmasitoid dendritik hücreler, IFN- α 'yı yapısal olarak eksprese eder ve diğer hücrelerden 1000 kata kadar daha yüksek bir miktar üretebilir.

Tip 1 interferon viral enfeksiyonlara yanıt olarak üretilir. SLE hastalarda, plazmasitoid dendritik hücreler, endojen türetilmiş nükleik asitlerin Toll like reseptör (TLR) ligasyonu ile indüklenerek tip 1 interferon sentezleyebilir. TLR uyarılması, otoantikörlerin otoantijenlere bağlanmasıyla (histonlar, ribonükleoprotein, Ro/La) oluşturduğu immün kompleksler aracılığıyla gerçekleşir.

SLE ve Tip 1 interferon üretimi ve sinyal yollarında rol oynayan genler arasındaki ilişkiler bildirilmiştir. IRF5, IRF7 ve TYK2 genlerindeki polimorfizmler SLE indüksiyonu ile ilişkilidir. Transkripsiyon faktörü IRF5, plazmasitoid dendritik hücrelerde eksprese edilir ve tip 1 interferon gen aktivasyonunu düzenlerken; Janus kinaz TYK2, tip 1 interferon reseptörü IFNAR'a bağlanır ve sinyalleşmesi için gereklidir. Tip 1 interferon tarafından sinyalleri ileten bir transkripsiyon faktörü olan STAT4'teki varyasyonlar da SLE ile ilişkilidir.

Olgunlaşmamış miyeloid dendritik hücreler, apoptotik cisimleri yakalar ve otoantijenlerini kostimülatör moleküller olmaksızın otoreaktif lenfositlere sunar. Tip

1 interferon MHC sınıf I ve II moleküllerini, kostimülatör molekülleri, kemokinleri ve kemokin reseptörlerini, B lenfositleri aktive edici faktör (TNFSF13B) proliferasyonunu indükleyen bir ligand (TNFSF13) üretimi ile dendritik hücrelerin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu indükler. Böylece tip 1 interferon tarafından indüklenen dendritik hücrelerin aktivasyonu, otoreaktif T hücrelerini uyarır. Sonuç olarak tip I IFN'nin dendritik hücreler, B ve T hücreleri üzerindeki etkileri nükleer antijenlere toleransın bozulmasını, otoantikor salgılanmasını ve SLE'nin immün kompleks oluşumu karakteristiğini açıklar (16).

Sağlıklı bireylerde immün kompleksler Fc ve kompleman reseptörleri tarafından temizlenir. İmmün komplekslerinin temizlenememesi, dokularda birikmesine ve doku hasarına neden olur. Dokularda inflamatuvar hücrelerin toplanması reaktif oksijen radikalleri ve inflamatuvar sitokinlerin üretiminin artmasına buna bağlı olarak da doku hasarına aracılık eder.

Lokal olarak salınan IFN- α ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinler etkilenen doku da hasara ve inflamasyona katkıda bulunur. Bu durum onları üreten hücreler (makrofajlar, lökositler, dendritik hücreler ve lenfositler) ile birlikte lupusta potansiyel terapötik hedefler olarak araştırma konusudur. IFN- α , homosistein ve proinflamatuvar sitokinler, endotel fonksiyonunu bozar ve vasküler hasara neden olur. SLE'deki vasküler hasar hızlanmış ateroskleroz ile ilişkisi nedeniyle dikkat çeker. Antikor-ilişkili yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) işlev bozukluğu da endotelin kusurlu onarımında rol oynar.

BLyS (B lenfosit stimülatörü) ve TNFSF13B olarak da bilinen B hücresi aktive edici faktör (BAFF), hematopoetik hücreler dahil vücudun birçok hücre tarafından sentezlenen ve B hücrelerinin aktivasyonu, farklılaşması ve hayatta kalmasında önemli rol oynayan bir sitokindir. BAFF aşırı ekspresyonu SLE hastalarda yaygın olarak tespit edilmiştir ve hastalığın patogenezinde güçlü bir şekilde yer aldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, BAFF'ın diğer romatizmal hastalıkların patogenezinde ve şiddetine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Örnek olarak, Primer Sjögren sendromu (pSS) olan hastalarda BAFF düzeylerinin hastalık aktivitesi ve şiddeti, özellikle periferik sinir sistemi tutulumu ve lenfoma veya pre-lenfomatöz bulgularla ilişkili olduğu bulunmuştur (19).

2.1.4. Klinik Bulgular

2.1.4.1. Cilt Bulgular

Cilt tutulumu SLE hastalarının neredeyse %90'ında görülür ve eklem tutulumundan sonra en sık etkilenen ikinci organdır.

SLE seyrinde ortaya çıkan kutanöz bulguların spektrumu geniş ve heterojendir. Gilliam ve Sontheimer, hastaların benzer klinik özelliklerine ve tedaviye yanıtına dayalı bir sınıflandırma önermişlerdir (20). Bu sınıflamaya göre SLE'de cilt lezyonları lupusa spesifik ve nonspesifik olarak iki gruba ayrılır. Spesifik lupus eritematosus lezyonları, histopatolojik olarak interface dermatitinin varlığı ile karakterize edilir. İnterface dermatit bazal keratinositlerin vakuolizasyonu ve nekrozu, bazal membran kalınlaşması, pigment tutamama ve dermo-epidermal bileşkede lenfositik infiltrat varlığı ile tanımlanır (21, 22). SLE spesifik lezyonlar histoloji, lezyonların süresi, laboratuvar anormallikler ve klinik belirtilere göre akut kutanöz lupus (AKLE), subakut kutanöz lupus ve kronik kutanöz lupus (diskoid lupus, lupus profundus, chilblain lupus ve lupus tumidus) olarak sınıflanmaktadırlar (23). Lupus'a spesifik olmayan belirtiler arasında alopesi, vaskülit, livedo retikularis, periungual telenjektaziler, eritema multiforme ve Raynaud fenomeni yer alır (15).

• Akut Kutanöz Lupus Eritematozus (AKLE)

Akut Kutanöz Lupus Eritematozus, klasik malar veya diğer ismiyle 'kelebek' döküntülerini kapsar. Geçici olarak ortaya çıkabilir ve sistemik hastalığın başlangıcından haftalar veya aylar önce SLE'nin ilk belirtisi olabilir. Malar raş tipik olarak nazolabial bölgeyi etkilemeden, yüzün burun, çene, alın, yanaklar ve malar bölgeleri gibi orta bölgelerinde küçük, eritematöz maküller, papüller ve plaklar veya daha yaygın konjestif eritem ile karakterizedir. Generalize AKLE'da kolların, dirseklerin, omuzların, dizlerin ve gövdenin lateral yüzünü etkileyen yaygın eritematöz maküler ve papüler lezyonlar görülür. Lezyonlar UV'ye maruz kalan alanlarda baskındır ve genellikle güneşe maruz kaldıktan sonra ortaya çıkarlar (22). Dermatomiyozit'ten farklı olarak, ellerde metakarpofalangeal eklemler ile interfalangeal eklemler arasında eritemli lezyonlar bulunabilir. Akut Kutanöz Lupus

Eritematozus, özellikle koyu tenli kişilerde, genellikle tedaviden sonra herhangi bir sekel veya geçici pigment değişiklikleri bırakmadan geriler. Sekonder bakteriyel enfeksiyonla komplike olmadıkça AKLE'de skarlaşma beklenmez (4, 22).

Etkilenmiş ciltten alınan biyopsilerin neredeyse %100'ünde pozitifken, güneşe maruz kalan bölgelerden etkilenmemiş ciltte ise SLE'nin yaklaşık %90'ında pozitifdir. Güneşten korunan alanlardan etkilenmemiş cilt biyopsileri SLE hastalarının sadece üçte birinde pozitifdir (22).

- **Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus (SKLE)**

Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus lezyonları genellikle boyun, üst gövde, omuzlar ve kolların V bölgesini simetrik olarak etkiler. SKLE, vakaların yaklaşık %50'sinde pullu papüloskuamöz psoriaziform lezyonlar, halka şeklinde yamalar ve plaklara dönüşen eritematöz maküller veya papüller ile karakterizedir. SCLE'li hastalar, anti-Ro (SS-A) ve anti-La (SS-B) antikörleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olan halka şeklinde veya psoriaziform cilt lezyonları ile başvurabilir. SCLE'li hastalarda fotosensitivite vardır ve nadir durumlarda eritema multiforme benzeri lezyonlarla (Rowell sendromu) ortaya çıkabilir. SCLE lezyonları küçük, eritemli, hafif pullu papüller olarak başlayıp psoriaziform (papüloskuamöz) ya da annuler forma ilerleyebilir (4, 22).

- **Diskoid veya Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus (KKLE)**

Kronik Kutanöz Lupus Eritematozus genellikle kulakları, yüzü, kafa derisini ve/veya boynu etkiler. Boyun altına yayılan yaygın KKLE formu olguların %20'sinden azında gözlenir. AKLE ve SKLE ile karşılaştırıldığında, KKLE'da değişiklikler kalıcıdır ve sekelleri indükler. Periferik aktif inflamasyonla yavaş yavaş genişler ve daha sonra çökmüş merkezi skar, atrofi, telenjektaziler ve dispigmentasyon (hiper veya hipopigmentasyon) bırakarak iyileşirler (4, 15). Saçlı deride lezyonların şiddetine ve süresine bağlı olarak DLE skarlı alopesi ile sonuçlanabilir.

- **Non-spesifik cilt lezyonları**

Non-spesifik SLE cilt bulgularından biri olan alopesi SLE'de yaygındır, ancak birden çok nedeni olabilir. Gerçek lupus alopesisi veya "lupus kılı" geri dönüşümlüdür ve düzensiz olan ön kılların kısalması ve 5-25 mm uzunluğunda kırık kıllarla karakterizedir (15).

2.1.4.2. Kas ve İskelet Sistem Bulgular

Artralji ve gerçek sinovit, SLE'de neredeyse %90 oranında çok yaygındır. En tipik olarak metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve diz eklemlerini tutan simetrik bir poliartrit olarak ortaya çıkar. Eklem semptomlarının süresi değişkendir, saatler veya haftalara ve aylara kadar değişir. Eklem şişliği, eklem sıvısı veya sinovyal proliferasyonun sonucu olarak mevcut olabilir, ancak bu semptom genellikle RA olduğu kadar belirgin değildir. Omuzlar, ayak bilekleri ve dirsekler daha az etkilenir. Lupus artritinin diğer semptomları arasında kızarıklık, hareket kısıtlılığı, ağrı ve sabah tutukludur (24). Nadiren erozyonlar görülebilir ve genellikle anti-siklik sitrülüne peptid antikoları ile ilişkilidir (15).

- **Periartiküler Tutulum**

Ultrason ve MRI görüntülemeleri ile SLE hastalarında tendonlar ve eklem kapsülü dahil periartiküler tutulum önceden anlaşıldığından daha yaygın olduğu ve Jaccoud artropatisi olarak bilinen deformitelere yol açabilir gösterilmiştir. Jaccoud artropatisinde görülen bağ gevşekliğine ek olarak, SLE'de tendinopatiler de görülür, tendinit, tenosinovit veya tendon yırtılması olarak ortaya çıkabilirler. Aşil, patellar, infrapatellar tendonları ve el tendonları daha yaygın olarak tutulabilir ve kortikosteroid kullanımı, diyabet ve elin deforme edici artropatisi ile ilişkilendirilmiştir (24).

Önemli olarak, fibromiyalji ve depresyon lupus hastalarında sık görülür ve kas-iskelet ağrısı ile ilişkilidir; bunlar hastalık aktivitesini yansıtmaz ve bu şekilde yanlış yorumlanmamalıdır (15).

Bazı klinik tutulumlar kas iskelet sistem hasarının öngörebildiği düşünülmektedir. Johns Hopkins Üniversitesinde 407 hasta üzerinde yapılan bir

çalışmada nefrotik sendromlu hastalarda, muhtemelen daha yüksek kortikosteroid dozları aldıkları için veya sekonder hiperparatiroidizm'a bağlı renal osteodistrofi nedeniyle kas-iskelet sistem hasarı gelişme olasılığı daha yüksek gösterilmiştir (25). Günde 10 mg'dan daha yüksek prednizolon dozuna ihtiyaç duyan SLE hastalarının da kas-iskelet sistem hasar oluşturma olasılığı daha yüksektir. Günde >20 mg olan steroid dozu, kemiklerde avasküler nekroz (AVN) riskini artırmaktadır (25).

- **Deforme Artropati**

SLE hastalarında artrit çoğunlukla eklemlerde deformiteye sebep olmasa da, hastalarda bazen eroziv veya noneroziv deformiteler gelişebilir. Başlangıçta romatizmal ateşte tanımlanan Jaccoud artropatisi, bağ gevşekliği ve eklem subluksasyonundan kaynaklanan bir lupus artrit çeşididir. Jaccoud artropatisinin SLE hastalarının yaklaşık %3-13'ünü etkilediği tahmin edilmektedir. Bu artropati, önemli bir deformite oluşturarak RA'yı taklit etse de, röntgende karakteristik olarak erozyon yoktur ve fizik muayenede düzeltilebilir eklem deformitesi görülür. Jaccoud artropatisi SLE için spesifik değildir ve skleroderma ve dermatomyozit gibi diğer durumlarda da görülebilir (24).

- **Eroziv Artrit**

American College of Rheumatology (ACR) SLE Kriterlerini karşılayan bazı hastaların, daha çok el eklemlerinin düz grafilerinde eroziv değişiklikler görülebilir. Bu overlap durumunun sıklığı ve tanımı konusunda ortak fikir olmamasına rağmen, bu hastalar sıklıkla "rhupus" olarak adlandırılmıştır (24).

- **Avasküler nekroz ve SLE**

Osteonekroz, aseptik nekroz ve iskemik kemik olarak da adlandırılan AVN ilk kez 1960 yılında Dubois ve Cozen tarafından SLE'da bildirilmiş. Avasküler nekroz, SLE'a ek olarak, travma, alkol, sigara, orak hücreli anemi, kronik karaciğer hastalığı, Raynaud fenomeni, kemoterapi gibi çeşitli başka risk faktörlerine sahiptir (24).

SLE hastalarında, aPL ve AVN arasında ilişki dikkat çekmektedir. Bazı çalışmalar, SLE'de aPL varlığının AVN gelişmesi riskini artırdığını gösterirken (26),

diğerleri bu bulguyu doğrulamamıştır (27). Avasküler nekroz, glukokortikoid kullanımını dahil olmak üzere diğer risk faktörleri olmaksızın primer AFAS olan hastalarda görülmüştür.

Tipik olarak, femur başı (en sık etkilenen bölge), tibial plato, femur kondilleri ve humerus başı dahil olmak üzere daha büyük ağırlık taşıyan eklemlerde görülür. Etkilenebilecek diğer eklemler arasında talus, karpal kemikler, tarsal naviküler ve metatarslar bulunur. Eklem tutulumu sıklıkla bilateraldir. Genellikle, hareketle ilişkili ağrıyla karakterize olur. Kalçada AVN gelişmesi durumunda ağrı genellikle zonklayıcı, başlangıçta aralıklı olabilir (24).

2.1.4.3. Renal Bulgular

Böbrek tutulumu SLE hastalarının %40-70'inde görülür ve morbidite ve hastaneye yatışların önemli bir nedenidir. Lupus nefriti (LN), bir glomerülonefrit formudur ve SLE'nin en şiddetli organ tutulumlarından birini oluşturur. Lupus nefriti, genellikle SLE tanısından ilk 5 yıl içinde gelişir, ancak daha sonraki zamanlarda LN'nin gelişmesi nadir değildir. Lupus nefriti için beş yıllık mortalite 1975 ve 1995 yılları arasında azalarak, sonraki dönemde sabit kalmıştır ve SDBH ilerleme hızı değişmedi. Bununla birlikte, çok yakın tarihli bulgular, son yirmi yılda SDBH gelişmeden hayatta kalmanın arttığını göstermektedir (28).

Lupus nefritli tüm hastalarda kronik böbrek hastalığı (KBH) vardır, ancak sadece bazı hastalarda KBH SDBH'a ilerler. Gecikmiş tanı ve tedaviye geç başlanması, tedaviye uyumsuzluk, LN alevlenmesi, immünoopatolojinin ilerlemesine, nefronların progresif kaybına ve böbrek ömrünün kısılmasına sebep olur. Bu nedenle LN'nin erken ve doğru teşhisi ve tedaviye erken başlanması, hastalığın ilerlemesini önlemek için hayati önem taşımaktadır. Ancak bazı hastalar muhtemelen artmış KBH progresyonu riski ile ilişkili genetik varyantlarına sahip olması nedeniyle, yeterli SLE aktivite kontrolüne rağmen tek bir LN epizodundan sonra SDBH'na ilerleyebilir. Örneğin, apolipoprotein L1 geninin (APOL1) KBH risk varyantları, Batı Afrika kökenli bireylerde oldukça yaygındır ve LN hastalık aktivitesinden bağımsız olarak hızlı KBH progresyonu ile sonuçlanır (28).

Lupus nefrit klinik prezentasyonu ve laboratuvar bulguları, 'sessiz' nefrit'ten (normal idrar analizi, normal böbrek fonksiyonu, proteinüri olmaması ve asemptomatik hasta) şiddetli proteinüri ve nefrotik sendroma (günde 3.5 g'dan fazla protein) veya akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanan akut nefritik sendroma kadar değişken tablolarla ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, hastalar en sık olarak hafif proteinüri ve/veya hematüri ve bazı durumlarda lökositüri ile başvurur (28).

İlk Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması 1974 yılında New York Buffalo'da Pirani ve Pollak tarafından hazırlanmıştır. Bu sınıflandırma sadece glomerüler lezyonlara yöneliktir. 1982'de WHO sınıflandırması, Çocuklarda Böbrek Hastalıkları Uluslararası Çalışması tarafından değiştirildi. Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği (ISN/RPS) tarafından 2003'de revize edilmiş LN sınıflandırması şu anda uygun tedaviyi seçmek için altın standarttır (29).

Lupus nefriti'nin klinik takibinde serum kreatinin, eGFR, idrar sedimenti, proteinüri, kompleman ve ds-DNA seviyeleri sıklıkla kullanılmaktadır. 2012 SLICC sınıflandırma kriterlerinde, böbrek tutulumu, idrar protein-to-kreatinin oranı veya günlük 0,5 g'a karşılık gelen 24 saatlik idrar protein atılımı veya idrar sedimentinde kırmızı kan hücresi dökümlerinin varlığı olarak tanımlanır (28, 30). Böbrek biyopsisi, klinik fenotipin (proteinüri ve/veya idrar sediment anormallikleri gibi) altında yatan patolojiyi tanımlamak, LN tanısını doğrulamak ve LN alt tipini histolojik paternlerinin belirlenmesinde altın standarttır. Özellikle idrar sedimentinde hematüri ve/veya hücresel döküntülerin eşlik ettiği, günlük protein atılımının 0,5 g'dan fazla olduğu kalıcı proteinüri vakalarında böbrek biyopsisi önerilir, ancak diğer nedenler (örneğin enfeksiyonlar) dışlandıktan sonra kalıcı, izole hematüri, piyüri veya normal idrar sedimenti bulgularına rağmen açıklanamayan KBH vakalarında da düşünülebilir (28).

Bazı çalışmalarda Anti-C1q antikorlarının, SLE'da böbrek tutulumu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu, alevlenmeleri öngörebildiği ve bunların yokluğu, yaklaşık %100'lük bir negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (31).

Tablo 2.1. Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği (Isn/Rps) 2003 Lupus Nefriti Sınıflandırması

Klas I	MİNİMAL MEZENJİAL LUPUS NEFRİTİ
Klas II	Mezenjial proliferatif lupus nefriti
Klas III Klas IIIA Klas IIIA/C Klas IIIC	Fokal lupus nefriti Aktif lezyonlar: fokal proliferatif lupus nefriti Aktif ve kronik lezyonlar: fokal proliferatif ve sklerozan lupus nefriti Glomerüller skarlı kronik inaktif lezyonlar: fokal sklerozan lupus nefriti
Klas IV Klas IV-S (A) Klas IV-G (A) Klas IV-S (A/G) Klas IV-G (A/G) Klas IV-S (C) Klas IV-G (C)	Diffüz lupus nefriti Aktif lezyonlar: yaygın segmental proliferatif lupus nefriti Aktif lezyonlar: diffüz global proliferatif lupus nefriti Aktif ve kronik lezyonlar: yaygın segmental proliferatif ve sklerozan lupus nefriti Aktif ve kronik lezyonlar: diffüz global proliferatif ve sklerozan lupus nefriti Skar olan kronik inaktif lezyonlar: diffüz segmental sklerozan lupus nefriti Skar olan kronik inaktif lezyonlar: diffüz global sklerozan lupus nefriti
Klas V	Membranöz lupus nefriti
Klas VI	İlerlemiş sklerozan lupus nefriti

2.1.4.4. Hematolojik Bulgular

Hematolojik anormallikler SLE'de yaygındır ve hastalığın ilk prezentasyon bulgusu olabilir. Hematolojik bulgular, kemik iliği yetmezliği veya periferik hücrelerin artan hücre yıkımından kaynaklanabilir. Hematolojik anormallikler, SLE'nin kendisine bağlı olarak veya tedavide kullanılan immünosupresif ilaçların yan etkileri veya enfeksiyonlar nedeniyle ortaya çıkabilir (32, 33). Özellikle şiddetli veya dirençli sitopenisi olan hastalarda kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.

SLE'nin başlıca hematolojik bulgular anemi, lökopeni, trombositopeni ve AFAS. Kemik iliği de SLE'de bir hedef olabilir ve miyelofibroz, aplastik anemi ve saf kırmızı hücre aplazisi de ortaya çıkabilir. Anemi hastalığın seyri boyunca hastaların %50'sinden fazlasında görülür. Kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi, otoimmün hemolitik anemisi, trombotik mikroanjiopatik hemolitik anemi, aplastik

anemi şeklinde olabilir. Kronik hastalık anemisi, SLE hastalarında en sık görülen anemi türüdür ve vakaların yaklaşık üçte birinden sorumludur. Demir eksikliği anemisi genellikle ilaca, özellikle nonsteroid antiinflamatuar ilaçlara ve glukokortikoidlere bağlı kronik gastrointestinal kanamaya bağlıdır (32). Hastaların %10 kadarında aşikar otoimmün hemolitik anemi bildirilmiştir, ancak SLE hastalarında açık hemoliz olmaksızın pozitif Coombs testi de olabilir. Otoimmün hemolitik anemi, SLE'nin ilk belirtisi olabilir ve bir SLE teşhisi konmadan birkaç yıl önce ortaya çıkabilir (4).

Lökopeni (en az bir durumda $<4000/mm^3$) ve lenfopeni (en az bir kez $<1000/mm^3$) de SLE sınıflandırma kriterlerinin bir parçasıdır. Trombositopeni, genellikle hafif olmasına rağmen, SLE hastalarında sık görülen bir bulgudur. SLE'da trombositopeni, başka bir tanımlanabilir neden olmaksızın trombosit sayısının $<100000/mm^3$ olması olarak tanımlanan %7 ila %30 arasında değişen yaygın bir klinik bulgudur (32). İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP), SLE'nin ilk belirtisi olabilir ve bunu yıllar sonra başka semptomlar izleyebilir. Bu gibi durumlarda, yüksek titreli antinükleer antikorların (ANA) veya ekstrakte edilebilir nükleer antijenlerin (ENA'lar) varlığı, altta yatan SLE olasılığını artırır (33).

SLE'de hematolojik tutulumun bir diğer bulgusu olan mikroanjiyopatik hemolitik anemi, tek başına veya trombotik trombositopenik purpuranın (TTP) diğer özellikleriyle (ateş, trombositopeni, böbrek tutulumu, nörolojik semptomlar) beraber olabilir. Periferik yaymada şistositlerin varlığı ve artmış laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri tanıda yardımcı olabilir (4, 32).

2.1.4.5. Pulmoner Bulgular

Pulmoner enfeksiyonlar tipik olarak hava yollarını ve/veya parankimi etkilese de SLE'da akciğerlerin tüm kompartmanlarını etkileyebilir ve plörit (efüzyonlu veya efüzyonsuz), interstisyel akciğer hastalığı (IAH), alveolar hemoraji, shrinking lung sendromunu (SLS), pulmoner arter hipertansiyon (PAH), hava yolu hastalığı ve tromboembolik hastalık içerir.

I. Plevral hastalık

SLE, RA gibi, plevrayı tutan en yaygın otoimmün romatizmal hastalıktır. SLE hastalarının %45'inde tekrarlayan plöritik ağrı görülebilir, genellikle yaşamı tehdit edici değildir, ancak morbiditeye önemli miktarda artırabilir. Plevral efüzyonlar hastalığın %30 oranında saptanabilir, unilateral veya bilateral olabilir. Akut plörezi en sık semptomu plöritik göğüs ağrısıdır, ancak nefes darlığı, ateş, öksürük şikayetleri ile ortaya çıkabilir ve muayenede frotman duyulur. Hafif ve asemptomatik vakalar nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla tedaviye olumlu cevap verebilir (34, 35).

II. Parankimal tutulum

• İnterstisyel Akciğer Hastalığı

İnterstisyel akciğer hastalığı (IAH), birçok otoimmün romatizmal hastalıkta sık görülen bir durumdur. İstisna olarak SLE hastaların sadece %1-15'de bulunabilir. SLE'da görülmesi durumunda nadiren şiddetlidir ve klinik ilerleme genellikle yavaştır ve zamanla stabilize olur (34, 35). SLE ilişkili IAH (SLE-IAH) olan hastalar tipik olarak efor dispnesi ve nonproduktif öksürük ile başvururlar. İdiyopatik pulmoner fibrozda görülen clubbing ve periferik siyanoz, SLE-IAH'de nadiren bulunur. Uzun süreli hastalık (> 10 yıllık hastalık süresi), Raynaud fenomeni, anti-(U1) RNP antikor pozitifliği, sklerodaktili ve anormal kapillaroskopi bulguları SLE hastalarda İAH prediktörü olabilir (35).

• Akut Lupus Pnömonisi

Akut lupus pnömonisi, SLE-IAH spektrumu içinde hastaların %1-4'inde görülebilen ve akub. başlangıçlı ateş, öksürük, dispne, plöritik göğüs ağrısı ve hipoksemi ile karakterize tablodur. Şiddetli enfeksiyon ve akut respiratuvar distress sendromundan ayırımı zor olabilen bu klinik tablo tarihsel olarak akut durumda %50'ye varan yüksek mortalite oranına sahiptir. Akut ataktan iyileştikten sonra %50-100 kronik interstisyel pnömoniye ilerleyecektir (34, 35).

III. Vasküler tutulum

SLE ilişkili vasküler tutulumun iki mekanizma ile meydana gelebileceği düşünülmektedir: birincisi, kan damarı duvarlarında kompleman aktivasyonuna ve nötrofillerin infiltrasyonuna yol açan immün kompleks birikimidir. İkincisi, komplemanın intravasküler aktivasyonu, nötrofil ve trombosit aktivasyonuna neden olur ve damarlarda tıkaçıcı bir vaskülopati gelişmesidir. SLE'da AFAS olsun veya olmasın, akciğerlerde diffüz alveoler kanamaya yol açan küçük damar vaskülit gelişebilir. Vaskülit, PAH gelişiminde de rol oynayabilir (34).

• Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Ortalama pulmoner arter basıncı >25 mm Hg ve pulmoner kama basıncı <15 mm Hg ise PAH tanısı konur. PAH SLE'da %0,5-17,5 sıklığında görülür ve hastalık ilerleyene kadar tanımlanması zor olabilir. En sık hastalık süresi 5 yıldan fazla olan 40 yaşın altındaki kadınlarda görülür. İnterstisyel akciğer hastalığı' da olduğu gibi serozit, Raynaud fenomeni, antikardiyolipin ve anti-U1 ribonükleoprotein antikörlerinin pozitifliği, artan PAH geliştirme riski ile ilişkilidir. Pulmoner arter hipertansiyon'da genellikle efor dispne ile kendini gösterir ve SLE'de %60'ında başvuru sırasında Raynaud sendromu da var. Fizik muayenede sağ kalp yetmezliği bulguları görülebilir. Pulmoner arter basıncı ölçümünde ekokardiyografi yardımcıdır. 6 dakikalık yürüme mesafeleri prognozda faydalı olabilir. Ortalama PA basıncını ve PA kama basıncını ölçmek için sağ kalp kateterizasyonu, PAH için kesin testtir (34).

• Difüz alveolar hemoraji

Difüz alveolar hemoraji, kollajen vasküler bozuklukların nadir fakat katastrofik olabilecek bir komplikasyondur. SLE kohortlarında rapor edilen sıklık %1-5,4 arasında değişmektedir. Hastalar saatler veya günler içinde başlayan dispne şikayeti, taşikardi ve $>38^{\circ}\text{C}$ ateş ile başvurular, hemoptizi hastaların sadece %30'unda gözlenir. Akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltratlar görülür. Klasik görüntüleme bulguları, spesifik olmayan yaygın bilateral alveolar infiltratlar olmasına rağmen tek taraflı, lobar infiltratlar da bildirilmiştir. Ayırıcı tanıda enfeksiyon, katastrofik AFAS ve diğer primer vaskülitlerle overlap bulunabilir. Difüz alveolar hemoraji için yapılan

tetikler arasında göğüs görüntülemesi, bronkoalveolar lavaj (BAL), tam kan sayımı, ds DNA, serum kompleman seviyeleri, aPL ve böbrek fonksiyon testleri bulunur. Kan kaybının miktarına bağlı olarak, hastalarda hematokrit düşüklüğü, anemi ve/veya BAL'da hemosiderofajlar veya artan kanlı gelen görülebilir. Hastalar genellikle hastaneye yatış ve yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyar. Ölüm saatler veya günler içinde gerçekleşebilir ve bu nedenle tedaviye acilen başlanmalıdır. Diffüz alveolar hemorrajisi hastaların üçte birinde SLE'nin ilk prezentasyon bulgusu olarak görülebilir, bu sebepten SLE için bilinen bir tıbbi geçmişine bakılmaksızın, özellikle genç kadınlarda akut, dramatik solunum sendromu ile başvuran hastalarda her zaman diffüz alveolar hemorrajisi akla gelmelidir (34, 35).

IV. Shrinking Lung Sendromu (SLS)

İlk kez 1965 yılında Hoffbrand ve Beck tarafından tanımlanan SLS, SLE hastalarının %1'den azında görülebilen SLE'nin nadir bir komplikasyonudur. Semptomlar, ilerleyici efor dispnesi ve plöritik göğüs ağrısını içerir. Klasik radyografik görüntüleme ve solunum fonksiyon testi ile akciğer hacimlerini azalma gösterilebilir. Solunum fonksiyon testleri, azalmış FEV1 ve FVC ve azalmış toplam akciğer kapasitesi gösterir. Karbon monoksit gazı transfer kapasitesi (DLCO) azalabilir, ancak alveolar hacim'a göre düzeltildiğinde genellikle normaldir (34, 35).

2.1.4.6. Kardiyak Bulgular

SLE'de tüm kardiyak yapılar tutulabilir: perikard, endokard, miyokard, koroner arterler ve iletim dokusu.

Perikardit, SLE'nin en sık görülen kardiyak bulgusu ve en karakteristik hastalık belirtilerinden biri olup, SLE için ARA/ACR sınıflandırma kriterlerine dahil edilmiştir. Hastalık seyri sırasında SLE'li tüm hastaların yaklaşık %25'inde semptomatik perikardit gelişir. Hastalar tipik olarak taşikardi, substernal veya prekordiyal göğüs ağrısı, dispne ile başvururlar. Ekokardiyografi'de perikardiyal efüzyon ve kalınlaşmış perikard, elektrokardiyogram'da PR depresyonu ve yaygın ST segment yükselmesi görülür. Perikardiyal tutulum, genellikle SLE başlangıcında veya SLE relapsları sırasında daha sık görülür. Nadiren kardiyak

tamponad, konstriktif perikardit ve pürülan perikardit gibi perikardit komplikasyonları da saptanabilir (4, 36, 37).

SLE'de anatomik veya fonksiyonel kapak anormallikleri arasında “atipik verrüköz endokardit” olarak da adlandırılan Libman – Sacks endokarditi en karakteristik lezyondur. SLE’de en sık mitral ve aort kapakları tutulur ve kapaklarda yaygın kalınlaşma, vejetasyonlar, kapak yetersizliği vedaha az sıklıkta darlık görülebilir (4, 37).

Lupus’da miyokardiyal tutulum nadirdir. Lupus miyokarditi olan hastalar, ateş, taşikardi, dispne ve konjestif kalp yetmezliği semptomları ile başvurabilirler, ancak bazen göğüs rahatsızlığı, ateş ve/veya miyoperikardit ile de başvurabilirler (36, 37).

SLE hastalarında koroner arter hastalığı (KAH) %6-10 arasında değişen bir prevalansla görülür ve kontrollere göre riski 4-8 kat daha fazladır. Genç kadınlarda miyokard enfarktüsü riski 50 kat artmaktadır. Ekokardiyografide global hipokinezi tanıyı destekler (36). Koroner arter hastalığı gelişiminde farklı mekanizmalar rol oynamaktadır. Bunlar arasında ateroskleroz, koroner arterit, aPL olan veya olmayan trombotik olaylar, vazospazm veya kapak embolizasyonu ve hipertansiyon yer alır (37).

2.1.4.7. Gastrointestinal Bulgular

Gastrointestinal sistem, SLE'de en sık etkilenen sistemlerden biridir, ancak gastrointestinal tutulum genellikle hafiftir. Olguların %50'sinde, en yaygın olarak bulantı ve kusma, anoreksi ve karın ağrısı olmak üzere bazı gastrointestinal emptomları ortaya çıkar. SLE'li hastaların yaklaşık %21-72'sinde özofagus dismotilitesi vardır. Dispepsi ve regürjitasyon yaygın olarak görülür. Özofagus dismotilitesine, dispepsiye veya SS’ndan kaynaklanan tükürük üretiminin azalmasına bağlı disfaji oluşabilir. Akut karın ağrısının en yaygın nedenleri mezenterik vaskülit, hepatobiliyer hastalık, pankreatit, gastroenterit ve apandisit; çocuklarda mezenterik vaskülitir. Vaskülit, yüzeysel ülserasyonlardan iskemi ve enfarktüse yol açan submukozaya penetre eden derin lezyonlara kadar ilerleyebilir. Bu lezyonlar kanama,

perforasyon, darlıklara yol açabilir (38). Aynı zamanda. gastrointestinal semptomların oluşmasında altta yatan bir enfeksiyon veya ilaç yan etkileri sebep olabilmektedir (39).

Lupus mezenterik vaskülit (LMV), SLE hastalarında akut karın ağrısının ana nedenlerinden biridir. LMV hemen hemen her zaman aktif hastalığı olan hastalarda ortaya çıkar. Patogenezinde immün komplekslerin birikmesi ve sekonder inflamasyon, dolaşımdaki anti-fosfolipid antikorlarına sekonder bağırsak damarlarının trombozu rol oynadığı düşünülmektedir. LMV'nin semptomları, hafif, spesifik olmayan karın ağrısı, şişkinlikten, şiddetli gastrointestinal kanama veya bağırsak perforasyonuna kadar değişir. LMV'nin diğer belirtileri arasında anoreksi, bulantı, kusma, disfaji, hematemez, tokluk dolgunluk, diyare ve melena bulunur. Klinik semptomlar ve laboratuvar parametreleri spesifik olmadığından LMV tanısı hem barsak duvarının hem de abdominal damar sisteminin görüntülenmesini sağlayan abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) taramasına dayanır. Erken tanı ve uygun müdahale, LMV'nin potansiyel olarak ölümcül komplikasyonlarını önleyebilir (40).

Protein kaybettiren gastroenteropati, gastrointestinal sistemden aşırı serum protein kaybına sekonder olarak ödem ve şiddetli hipoalbuminemi ile karakterize bir durumdur. Klinik olarak nefrotik sendromdan ayırt edilmesi zordur. Protein kaybettiren gastroenteropati'nin en sık klinik belirtisi, derin periferik gode bırakan ödemdir. Şiddetli hipoalbuminemiye bağlı olarak hastalarda plevral, perikardiyal efüzyon ve asit olabilir. Bu hastalarda bulantı, kusma ve ishal de sık görülür. Genellikle hastaların %50'sinde sulu olan ve günde 20 defaya kadar çıkabilen ishal mevcuttur, ancak steatore beklenmez. Şiddetli hipoalbuminemi ve hipokomplementemi, Protein kaybettiren gastroenteropati'nin en baskın laboratuvar bulgularıdır. SLE ilişkili protein kaybettiren gastroenteropati tanısı temel olarak lupus nefriti, anormal karaciğer fonksiyonu, azalmış protein sentezi veya malabsorbsiyon gibi hipoalbuminemi yapan diğer nedenlerin dışlanmasına dayanır (40).

SLE ilişkili intestinal psödoobstrüksiyonu, mekanik bir neden olmaksızın bağırsak tıkanıklığının özellikleri olan lupusda nadir görülen fakat iyi bilinen bir klinik sendromdur. İnce bağırsak, kalın bağırsaktan daha sık tutulur (38). SLE seyri sırasında ortaya çıkabilir veya SLE'nin ilk prezentasyon bulgusu da olabilir, aktif lupuslu hastalarda görülür. Genellikle üreterohidronefroz (%63.3) ve/veya interstisyel sistit

ile, nadiren de biliyer dilatasyon (megakoledok) ile beraber görülür (40). İntestinal psödoobstrüksiyonu semptomları, karın ağrısı, bulantı ve kusma, karında şişkinlik, kabızlık, ishal ve kilo kaybı gibi nonspesifik semptomları içerir. Karın BT taraması sıklıkla kalınlaşmış bağırsak duvarı ile dilate ince ve kalın bağırsak varlığını ortaya çıkarır.

Akut pankreatit, SLE'nin nadir fakat yaşamı tehdit eden bir komplikasyonudur. Literatürde yaklaşık 160 SLE ile ilişkili akut pankreatit vakası bildirilmiştir. SLE ile ilişkili pankreatit vakalarının %88'inde karın ağrısı vardır; sadece %23'ünde ağrı sırta yansır. Hastaların üçte ikisinde bulantı ve kusma, yarısında ateş vardır, ishal nadirdir. Yüksek serum amilaz ve lipaz en sık saptanan biyokimyasal anormalliklerdir. Laboratuvar bulgular arasında hipoalbuminemi, anormal karaciğer fonksiyon testleri, yüksek serum kreatinin ve hipokalsemi bulunur. Anti-La antikoru, bu özel komplikasyonla ilişkili olduğu bildirilen tek otoantikordur. SLE'ye bağlı akut pankreatitin merkezi sinir sistemi ve kardiyak tutulum ile birlikte en yüksek mortalite oranına sahip olduğu bildirilmektedir (40). Pankreatitin nedeninin kortikosteroidler olduğu öne sürülmüştür, ancak kortikosteroid kullanmayan veya idame kortikosteroid alan SLE'li hastalarda pankreatit tanımlanmıştır (38).

2.1.4.8. Nöropsikiyatrik Bulgular

Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus (NPSLE), merkezi, periferik ve otonom sinir sisteminin nörolojik sendromlarını ve psikiyatrik sendromları içerir. İlk kez 1875'te Hebra ve Kaposi tarafından SLE'da ilk stupor ve koma tanımlanmıştır, o zamandan SLE hastalarında çok sayıda nöropsikiyatrik sendrom bildirilmiştir. 1999'da ACR, 19 NPSLE sendromu için bir dizi tanımını önerdi. Bu sendromlar merkezi (toplam 12) ve periferik (toplam 7) olarak iki gruba (Tablo 2.2) ayrılmıştır (41).

Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus prevalansı farklı serilere %37 ile %95 arasında değişmektedir. Bu değişkenlik, kullanılan tanımların farklılıklarından, çalışmaların farklı tasarımı ve çalışmalarda farklı popülasyon tipi, ırk, semptomların tipi ve şiddetinden kaynaklanmaktadır. Son yıllarda, bazı yazarlar, NPSLE prevalansındaki bu geniş varyasyonu azaltmak amacıyla, baş ağrısı veya anksiyete gibi minör nöropsikiyatrik belirtileri genel popülasyonda da çok yaygın görülmesi

sebebiyle dışlamaya çalıştılar. Ancak, bu tip belirtilerin dışında bile, NPSLE prevalansı yüksek olup, bazı SLE hasta kohortlarında %20'ye ulaşabiliyor (42). SLE ve baş ağrısı arasındaki ilişki tartışmalıdır. Çalışmalar, baş ağrılarının yaygın olduğunu (>%20-40), ancak genellikle lupus ile ilgili olmadığını göstermiştir (4).

Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus'un gelişimi için iki ana mekanizma tanımlanmıştır: vasküler mekanizmalar ve nöroinflamatuvar mekanizmalar. Vasküler mekanizmalar arasında, SSS hasarında vaskülopati rol oynar. Yapılan otopsielerde multifokal mikroyinfarktlar, küçük damar inflamatuvar olmayan vaskülopati ve oklüzyon, emboli, kortikal atrofi ve mikrohemorajilerin patolojik bulgularını göstermiştir. aPL ve immün komplekslerin birikmesi bu durumlarla ilişkili olabildiği düşünülmektedir. İkinci mekanizmada, otoantikörlerin aracılık ettiği otoimmün inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Bunun sonucunda kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması, immün komplekslerin intratekal oluşumu ve inflamatuvar mediatörlerin üretilir (43).

Tablo 2.2. Sistemik Lupus Eritematozusta görülen nöropsikiyatrik sendromlar

<p>Merkezi sinir sistemi</p> <ul style="list-style-type: none"> Aseptik menenjit Serebrovasküler hastalık Demyelinizan sendrom Baş ağrısı (migren ve iyi huylu intrakraniyal hipertansiyon dahil) Hareket bozukluğu (kore) Miyelopati Nöbet bozuklukları Akut konfüzyonel durum Anksiyete bozukluğu Kognitif bozukluğu Duygudurum bozukluğu Psikoz <p>Periferik sinir sistemi</p> <ul style="list-style-type: none"> Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (Guillain-Barré sendromu) Otonom bozukluk Mononöropati, tek/çoklu Myastenia gravis Nöropati, kraniyal Pleksopati Polinöropati
--

Kognitif bozukluk SLE hastalarının %20-30 kadarında bildirilmiştir, ancak genellikle hafif olur. Psikoz %3,5 sıklığında rapor edilir veya sanrılarının ya da halüsinasyonların varlığı ile karakterize edilir. Jeneralize ve fokal nöbetler hastaların %7-10'unda görülür ve genellikle aPL varlığıyla da ilişkilidir (4).

Anti-fosfolipid antikorlar, NPSLE için majör risk faktörleri olarak kabul edilmiştir ve tromboz ve nöbetler, inme, kore, hareket bozuklukları, bilişsel işlev bozukluğu ve miyelopati gibi diğer NPSLE semptomlarının gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Anti-fosfolipid antikorlar dışında, Anti-ribosomal P protein, Anti-NMDA, Anti-MAP-2, Anti-U1RNP, Anti-TPI, Anti-GAPDH, Anti-endotelial hücre antikorları NPSLE gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (43).

Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus için risk faktörleri arasında hastalık aktivitesi, kadın cinsiyet, ırk, aPL seviyesi ve genç yaşı göstermiştir. NPSLE hastalarının SLEDAI-2K skoru, nöropsikiyatrik semptomlarıyla ilgili skorlar çıkarıldıktan sonra bile, NPSLE olmayan hastalardan önemli ölçüde yüksektir. Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus, SLE hastalarının mortalitesini arttırdığı bilinmektedir. Böbrek yetmezliği ve yüksek hastalık aktivitesi, NPSLE hastaları için kötü prognozlarından biridirler (44).

2.1.4.9. Göz Bulguları

SLE'li hastaların üçte birinde oküler komplikasyonlar bildirilmiştir. SLE, orbitadan retinaya ve optik sinire kadar gözün çeşitli kısımlarını etkileyebilir. Oküler bulgular önemli morbidite ile ilişkili olabilir ve sistemik hastalık aktivitesi için bir belirteç olarak rol oynayabilir. En sık görülen oküler problem keratokonjonktivit sicca'dır. Keratokonjonktivit sicca, SLE'nin en sık görülen göz bulgusudur ve hastalık sıklıkla sekonder SS ile ilişkilidir (45). Hafif kızarıklık, kum batma hissi gibi hafif semptomlardan, ağrılı kornea ülserasyonuna kadar ciddi bulgulara kadar değişik şiddette klikik özelliklerle ortaya çıkabilir (46).

SLE ayrıca, çok hafif yüzeysel punktat keratit'ten, ülseratif keratit'e kadar değişik ağırlıkta kornea tutulumu yapabilir. Hastalar en sık ağrılı göz, hiperlakrimasyon ve bulanık görmeden şikayet eder (46). Yüzeysel punktat keratit

genellikle SS'ye sekonder gelişir. SLE hastalarında steroid kullanımına bağlı olarak katarakt gelişebilmektedir (45).

Lupus hastaların yaklaşık yarısında retinopati meydana gelebilir ve potansiyel olarak görmeyi tehdit edebilir. Ancak steroidler ve immüno-supresif tedavi ile lupus retinopatisi insidansı önemli ölçüde azalmıştır (45).

Üveit ve sklerit, hastaların $\leq 1\%$inde görülen, SLE'de oldukça nadir görülen bulgulardır. Optik nörit nadirdir ve transvers miyelit ile ilişkili olabilir (4).

2.1.5. Sınıflandırma Kriterleri

Sistemik lupus eritematosus için yıllar içinde farklı sınıflandırma kriterleri geliştirmiştir. İlk kullanılan sınıflandırma kriterleri ACR tarafından belirlenmiştir ve proteinüri, idrar sedimenti, hemolitik anemi, beyaz kan hücreleri, lenfositler, trombositler, Smith (Sm) antikorunun varlığı, ANA, dsDNA antikorunu, total kompleman aktivitesi, kompleman (2, 3 ve 4) ve lupus eritematozus (LE) hücreleri dahil olmak üzere laboratuvar biyomakrelerini içerirdi. Bu sınıflandırma kriterleri 1997 yılında ACR'nin Tanı ve Tedavi Kriterleri Komitesi tarafından revize edilmiştir ve “LE hücresi” kaldırarak, immünolojik kriterler arasına antikardiyolipin antikorları eklemiştir (47).

2012'de ACR SLE sınıflandırma kriterleri SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) tarafından revize edildi (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. SLICC Tanı Kriterleri

Klinik kriterler	İmmunolojik Kriterler
Akut kutanöz lupus	ANA
Kronik kutanöz lupus	Anti-ds DNA
Oral ya da nazal ülserler	Anti-Sm
Skar bırakmayan alopesi	Antifosfolipid antikorlar
Artrit	Düşük kompleman düzeyi
Serozit	Direkt Coombs testi pozitifliği
Renal tutulum	
Nörolojik tutulum	
Hematolojik anemi	
Lökopeni	
Trombositopeni	

≥ 4 kriter, en az 1 klinik ve 1 immünolojik kriter gerekli

SLICC kriterlerine göre tanı konabilmesi için, hastanın 17 kriterden 4 tanesine sahip olması, bu kriterlerden en az bir tanesinin klinik ve yine en az bir tanesinin de immunolojik kriterden biri olması gerekliliği mevcuttur. Ayrıca ANA ya da anti-dsDNA varlığında, biyopsi ile desteklenen lupus nefritinin varlığı da SLE tanısını koyduruyordu (47).

Tablo 2.4. EULAR/ACR-2019 Tanı Kriterleri

Giriş Kriteri	
HEp-2 hücrelerinde antinükleer antikor(ANA) titresinin $\geq 1/80$ olması veya ekivalan pozitif test	
↓	
Eğer pozitif değilse SLE kabul edilmez Eğer pozitifse ek kriterler aranır	
Ek kriterler SLE'den daha olası bir açıklama varsa, kriter kabul edilmez Bulgunun tek sefer olması kriter olarak yeterlidir SLE kabul edilmesi için en az biri klinik kriter olacak şekilde ≥ 10 puan gerekmektedir Kriterlerin aynı anda bulunması gerekmez Her bir alt bölüm için en yüksek puan total skora dahil edilir	
Klinik alan ve kriterler Puan	İmmünolojik alan ve kriterler Puan
Konstitüsyonel Ateş 2	Antifosfolipid Antikorları Anti-kardiyolipin antikorları ya da Anti- $\beta 2$ GP1 antikorları ya da Lupus antikoagülanları 2
Hematolojik Lökopeni 3 Trombositopeni 4 Otoimmün Hemoliz 4	Komplemanlar Düşük C3 veya C4 3 Düşük C3 ve C4 4
Nöropsikiyatrik Deliryum 2 Psikoz 3 Nöbet 5	SLE spesifik antikorlar Anti-dsDNA antikor ya da Anti-Smith antikor 6
Mukokutanöz Skar bırakmayan alopesi 2 Oral ülser 2 Subakut kutanöz ya da diskoid lupus 4 Akut kutanöz lupus 6	
Serozal Plevral ya da perikardiyal efüzyon 5 Akut perikardit 6	
Kas-İskelet Eklem tutulumu 6	
Renal Proteinüri $>0,5$ gr/gün 4 Renal biopsiye klas II ya da V nefrit 8 Renal biopsiye klas III ya da IV nefrit 10	
Total skor	
↓	
Eğer giriş kriteriyle birlikte puan 10 ve üzerindeyse SLE olarak sınıflanır	

En son 2019 yılında, European Alliance Of Associations For Rheumatology (EULAR) ve ACR tarafından SLE için yeni sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 2.4). EULAR/ACR-2019 SLE sınıflandırma kriterleri, SLICC-2012 ve ACR-1997 ile karşılaştırıldığında daha iyi bir duyarlılığa (%96.1) ve özgüllüğe (%93.4) sahiptir (47).

Giriş kriteri olarak ANA'nın >1:80 titrede pozitif olması gerekmektedir. ANA pozitifliği sonrasında klinik (konstitusyonel, hematolojik, nöropsikiyatrik, mukokutanöz, serozal, kas-iskelet, renal) ve immunolojik (aPL, kompleman proteinleri, SLE spesifik antikorlar) kriterler mevcuttur. Her bir kriterle belli bir puan verilmiştir, klinik kriterlerden en az birinin mutlaka bulunması ve toplamda alınan puanın 10 ve üzerinde olması halinde SLE olarak sınıflandırılır. Kriter olarak kabul edilen olayın bir defa gerçekleşmesi yeterlidir ve SLE'den daha iyi bir açıklama olmamalıdır (48).

2.1.6. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

SLE hastaların %20-30'unda hastalık kronik olarak aktif veya sessiz seyrine sahiptir, ancak çoğu hastalarda hastalık aralıklı alevlenmelerle seyrederek. Ataklar şiddetine göre hafif veya orta şiddette ataklardan hayatı tehdit eden ve hastaneye yatış gerektiren alevlenmelere kadar değişebilir. Bu alevlenmeler kalıcı organ hasar riskini arttırmaktadır (49). Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için *the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)*, *Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)*, *European Community Lupus Activity Measure (ECLAM)*, and the *SLE Disease Activity Index (SLEDAI)* gibi çeşitli değerlendirme sistemleri geliştirilmiş ve onaylanmıştır (50). Bu indeksler global aktiviteyi yansıtanlar (SLAM, SLEDAI) ve tek organ/sistemdeki hastalık aktivitesini değerlendiren (BILAG) gruplara ayrılırlar (51).

Orijinal SLEDAI versiyonu 1985'te tanımlanmıştı ve bulgular ilk ortaya çıktığında veya tekrarlandığında aktif olarak kabul edilmiştir. 2002'de kalıcı aktif hastalığı yansıtmayacak şekilde (SLEDAI-2K) revize edilmiştir (52).

SELENA-SLEDAI atak indeksi, SELENA (*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment*) grubu tarafından, hafif-orta şiddetli atakların

ciddi ataklardan ayırt edilmesi için geliştirilmiştir. Herhangi bir tedavi verilmiyorsa veya hidroklorokin, ≤ 7.5 mg/gün prednizon veya immüsupresif olmayan bir tedavi başlanırsa “hafif atak” olarak kabul edilir. Orta dereceli atak, >7.5 mg/gün, ancak 0,5 mg/kg'dan az prednizon veya siklofosfomid dışında immüsupresif tedavi başlanması olarak tanımlanır. Şiddetli atak, ≥ 0.5 mg/kg prednizon, siklofosfomid, biyolojik tedavi, varfarin/heparin tedavisine başlaması veya hastaneye yatış ihtiyacının olmasıdır (50).

SLEDAI-2K, son 10 gün içinde hastalık aktivitesini yansıtan 24 klinik ve laboratuvar parametrelerini içerir. Organ ve sistem belirtilerinin her biri, ciddiyetine bağlı olarak 1 ila 8 arasında değişen ağırlıklı puan alır. Puanlaması 0-105 arasında değişen bir SLE aktivite değerlendirme ölçөгüdür.

Lupus düşük hastalık aktivitesi (*Lupus Low Disease Activity State-LLDAS*) Franklyn ve arkadaşları tarafından aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

- (1) SLEDAI-2K ≤ 4 , ana organ sistemlerinde (böbrek, merkezi sinir sistemi, kardiyopulmoner, vaskülit, ateş) aktivite olmaksızın ve hemolitik anemi veya gastrointestinal aktif tutulum olmadan;
- (2) önceki değerlendirmeye kıyasla yeni lupus hastalığı aktivitesi yok;
- (3) PGA (*Physician Global Assessment*) ≤ 1 ;
- (4) mevcut bir prednizon (veya eşdeğeri) dozu ≤ 7.5 mg/gün; ve
- (5) immünosupresif ilaçların ve onaylanmış biyolojik ajanların iyi tolere edilen standart idame dozları (53).

Polachek ve arkadaşları ise LLDAS, döküntü, alopesi, mukozal ülserler, plörezi, perikardit, ateş, trombositopeni veya lökopeni gibi yalnızca 1 klinik bulgunun varlığına bağlı olarak klinik SLEDAI-2K skoru <3 (pozitif serolojik sonuçlar olsun veya olmaksızın) olarak tanımladı. Hastalar antimalaryal ilaçlar alıyor olabilir, ancak glukokortikoid veya immünosupresif ilaçlar almamalı. Klinik belirtilerin olmayan (serolojik belirtiler olsun veya olmasın) ve sadece antimalaryal ilaçlar alan hastalar remisyon olarak kabul edildi. Yüksek hastalık aktivitesi ise, SLEDAI-2K skoru >6 olarak tanımlandı. Bu hastalar herhangi bir ilaçla tedavi edilebilir (54).

Buna dayanarak 2019 yılında yapılan EULAR toplantısına göre LLDAS kriterleri belirlendi:

- 1) SLEDAI-2K skorunun yalnızca antimalaryal kullanımı ile 3 ve altında olması; ya da alternatif olarak
- 1) SLEDAI-2K skorunun ≤ 4 ,
- 2) PGA skorunun ≤ 1 ,
- 3) Günlük kullanılan prednizolon dozunun $\leq 7,5$ mg,
- 4) İyi tolere edilen ve bir süredir kullanılmakta olan immunsupresif tedavinin devam ediyor olması durumudur (55).

Alevlenmeler aynı zamanda ilerleyici organ hasarından ve ayrıca bir alevlenmeyi taklit edebilen veya onunla birlikte var olabilen enfeksiyon, ilaç reaksiyonu ve fibromiyalji dahil olmak üzere bir dizi başka patolojiden ayırt edilmelidir (49).

Tablo 2.5. SLEDAI-2K

Ağırlık	Anahtar Sözcük	Tanım
8	Nöbet	Yeni başlangıçlı metabolik, enfeksiyöz veya ilaca bağlı nedenler dahil değildir.
8	Psikoz	Gerçeklik algısında ciddi bozulmaya bağlı normal aktiviteleri gerçekleştirme becerisinde değişiklik. Halüsinasyonlar, tutarsızlık, çağrışımlarda belirgin kopma, düşünce içeriğinde bozulma, belirgin mantık dışı düşünme, tuhaf, dezorganize veya katatonik davranışı içermektedir. Üremi ve ilaca bağlı nedenler dahil değildir.
8	Organik Beyin Sendromu	Oryantasyon, hafıza veya diğer zeka fonksiyonlarında bozulma ve ani başlangıçlı dalgalanan klinik özelliklerle birlikte zihinsel fonksiyonlarda değişiklik. Bilinç bulanıklığı, odaklanma becerisinde azalma, çevreye karşı dikkati koruyamama ve aşağıdakilerden en az ikisini içermektedir: algısal bozulma, tutarsız konuşma, uykusuzluk veya gündüz sersemliği veya psikomotor aktivitede azalma/artış. Metabolik, enfeksiyöz veya ilaca bağlı nedenler dahil değildir.
8	Görme Bozukluğu	SLE'de retinal değişiklikler. Sitoid cisimler, retinal hemoraji, ciddi eksuda veya koroidlerde hemoraji veya optik nöriti içermektedir. Hipertansiyon, enfeksiyon veya ilaca bağlı nedenler dahil değildir.
8	Kraniyel Sinir Bozukluğu	Kraniyel sinirleri tutan yeni başlangıçlı duyuşal veya motor nöropati.
8	Lupus Baş Ağrısı	Şiddetli persistan baş ağrısı: migren tipi olabilir; ancak narkotik analjeziye yanıt vermemelidir.
8	Serebrovasküler Olaylar	Yeni başlangıçlı serebrovasküler olaylar. Arteriyoskleroz dahil değildir.
8	Vaskülit	Ülserleşme, gangren, hassas parmak nodülleri, periungual enfarkt, splinter hemoraji, biyopsi veya anjiyogramla kanıtlanmış vaskülit.

Tablo 2.5. SLEDAI-2K (devam)

4	Artrit	Enflamasyon belirtisi(hassasiyet, şişme veya efüzyon gösteren ikiden fazla ağırlı eklem).
4	Miyozit	Artmış kreatin fosfokinaz/aldolaz veya elektromiyogram değişiklikleriyle ilişkili proksimal kas ağrısı/zayıflığı veya miyoziti doğrulayan biyopsi.
4	İdrar Silendirleri	Hem granüler veya eritrosit silendirleri.
4	Hematüri	>5 eritrosit/yüksek büyütme sahası. Taş, enfeksiyon veya başka nedenler dahil değildir.
4	Proteinüri	>0.5 g/24 saat. Yeni başlangıçlı veya yakın zamanda 0.5 g/24 saatlik artış.
4	Piyüri	>5 lökosit/yüksek büyütme sahası. Enfeksiyon dahil değildir.
2	Yeni Başlangıçlı Döküntü	Yeni başlangıçlı veya nükseden enflamatuvar döküntü.
2	Alopesi	Yeni başlangıçlı veya nükseden anormal, yama görünümlü veya yaygın saç kaybı.
2	Mukoza Ülserleri	Yeni başlangıçlı veya nükseden oral veya nazal ülserleşmeler.
2	Plörezi	Plevral sürtünme veya efüzyonla görülen plöretik göğüs ağrısı veya plevral kalınlaşma.
2	Perikardit	Aşağıdakilerden en az bir tanesiyle birlikte perikardiyal ağrı: sürtünme, efüzyon veya elektrokardiyogramla doğrulanmış ağrı.
2	Düşük Kompleman	CH50, C3 veya C4'ün test laboratuvarının normal alt sınırının altına düşmesi.
2	DNA Bağlanmasında Artış	Farr tayiniyle >%25 veya test laboratuvarının normal aralığının üzerinde bağlanma.
1	Ateş	>38 derece. Enfeksiyöz nedenler dahil değildir.
1	Trombositopeni	<100.000 trombosit/ mm ³
1	Lökopeni	<3000 lökosit/mm ³ . İlaça bağlı nedenler dahil değildir.

Aktif mevcut inflamasyona bağlı semptomları, kalıcı hasara bağlı bulgulardan ayırt etmek zor olabilir. SLE'de kalıcı organ hasarı hastalığın kendisine bağlı veya hastalığın tedavisine, eşlik eden hastalıklara bağlı olabilir. Böylece, kalça ağrısı, sinovit veya aseptik nekrozun sonucu olabilir. Sinovit durumunda, steroidler de dahil olmak üzere antiinflamatuvar ilaçlar gerekebilir. İkinci durumda ise, steroidlerin azaltılması veya durdurulması ve cerrahi müdahale aranması gerekir (50).

Tablo 2.6. SLICC/ACR

Madde	Skor	Madde	Skor
Okuler		Periferel vaskuler	
-Katarakt	0,1	-6 aydan uzun süren klidkasyo	0,1
-Retinal değişiklik veya optik atrofi	0,1	-Minör doku kaybı	0,1
		-Belirgin doku kaybı (Birden fazla kez olmuğsa 2 puan verilir)	0,1,2
		-Venöz tromboz, şişme, ülserasyon ya da venöz staz	0,1
Nöropsikiyatrik		Gastrointestinal	
-Bilişsel bozukluk/ Major psikoz	0,1	-Duodenum altında infarkt ya da rezeksiyon (Birden fazla kez olmuğsa 2 puan verilir)	0,1,2
-6 aydan uzun süre tedavi gerektiren nöbet	0,1	-Mezenterik yetmezlik	0,1
-Serebrovaskuler olay (Birden fazla kez olmuğsa 2 puan verilir)	0,1,2	-Kronik peritonit	0,1
-Kraniyel ya da periferel nöropati	0,1	-Striktür ya da üst gastrointestinal sistem cerrahisi	0,1
-Transvers miyelit	0,1		
Renal		Kas-iskelet	
-Tahmini GFR<50	0,1	-Kas atrofisi ya da zayıflık	0,1
-Proteinüri >3,5 gram/gün -Son dönem böbrek yetmezliği	0,1	-Deforme ya da eroziv artrit	0,1
	0,3	-Kırıklı ya da vertebral kollapşlı osteoporoz	0,1
		-Avaskuler nekroz (Birden fazla kez olmuğsa 2 puan verilir)	0,1,2
		-Osteomyelit	0,1
Pulmoner		Cilt	
-Pulmoner hipertansiyon	0,1	-Skar bırakan kronik alopesi	0,1
-Pulmoner fibrozis	0,1	-Skalp ya da pulpa dışında yaygın skar	0,1
-Sönmüş akciğer	0,1	-Cilt ülserasyonu	0,1
-Plevral fibrozis	0,1		
-Pulmoner infarkt	0,1		
Kardiyovaskuler		Prematur gonadal yetmezlik	0,1
-Anjina ya da koroner arter bypass	0,1		
-Miyokard infarktüsü (Birden fazla kez olmuğsa 2 puan verilir)	0,1,2		
-Kardiyomyopati	0,1		
-Kapak hastalığı	0,1		
-Perikardit ya da perikardiektomi	0,1		
Malignite (Birden fazla kez olmuğsa 2 puan verilir)	0,1,2	Diabetes mellitus	0,1

Şu anda, uluslararası olarak kabul edilmiş tek bir hasar ölçüsü vardır, o da “*The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/SDI)*” (Tablo 2.6).

SLICC/SDI, tanıdan konulduğundan hastalığın kümülatif etkisini değerlendirir. Bu skora, 12 organ veya sistemdeki hasarı kaydeder. Değişiklik en az altı aydır mevcut olmalı ve klinik olarak veya basit araştırmalarla tespit edilmelidir. Aktivite indekslerinin aksine, SLICC indeks skoru hasarın hastalıktan mı, yoksa kullanılan ilaçlardan veya diyabet gibi diğer ilişkili olmayan sebeplerden kaynaklandığını ayırt etmez (50).

2.1.7. Tedavi

2019 EULAR önerilerine göre lupus tedavisinde amaç, mümkün olan en düşük glukokortikoid dozu ile tüm organlarda remisyon veya düşük hastalık aktivitesinin sağlanması ve alevlenmelerinin önlenmesidir. Ataklar, organ tutulumunun ciddiyetine göre devam eden tedavinin (glukokortikoidler, immünomodülatör ajanlar) daha yüksek dozlara çıkarılarak veya yeni tedaviler ekleyerek/değiştirerek tedavi edilebilir (55).

Kontrendike olmadığı sürece tüm lupuslu hastalara hidroklorokin 5 mg/kg/gün aşmayacak bir dozda önerilir. Hidroklorokin'in uzun dönem kullanımı sonucu retinaya toksik etkisi unutulmamalıdır. Retinal toksisitesi için risk faktörlerinin olmaması durumunda oftalmolojik muayene tedavi başlangıcında ve 5 yıl sonra yılda bir yapılmalıdır (55).

Semptomların hızlı bir şekilde hafiflemesi glukokortikoidler ile sağlanabilir, ancak uzun vadeli glukokortikoid tedavisi irreversibl organ hasarlara sebep olabilmesi nedeniyle amaç, günlük prednizolon dozu ≤ 7.5 mg/gün (veya eşdeğerine) en aza indirmek veya steroid tedavisini kesmek olmalıdır. Ciddi, organ tehdit eden hastalıklarda (örn. renal, nöropsikiyatrik) enfeksiyon ekarte edildikten sonra yüksek doz intravenöz metilprednizolon (genellikle 3 gün süreyle 250-1000 mg/gün) başlanarak, takibinde daha düşük dozdan oral glukokortikoid başlanması ve hızlı doz azaltılması sağlanabilir (55).

Hidroklorokine (tek başına veya glukokortikoid ile kombinasyonda) yanıt vermeyen veya glukokortikoid dozunun kronik kullanım için kabul edilebilir dozların altına indiremeyen hastalarda metotreksat, azatioprin gibi immünomodülatör/immünosupresif ajanların veya mikofenolat eklenmesi düşünülmelidir. Ciddi organ tehdit eden veya yaşamı tehdit eden durumlarda siklofosfomid tedavisi düşünülmelidir (55).

Lupus'da organ tutulumlarına göre farklı tedavi seçenekleri mevcuttur. Cilt tutulumunda hastaların doğrudan güneş ışığından korunması gerekmektedir. Hastaların UV engelleyen güneş kremleri kullanılması ve sigarayı bırakılması tavsiye

edilir. Cilt tutulumlarında birinci basamak tedavisi, topikal tedavidir (glukokortikoid, kalsinörin inhibitörleri kremleri), hidrosiklorokin ve/veya sistemik glukokortikoid tedavisidir. Yanıt vermeyen hastalarda metotreksat, retinoidler, dapson veya mikofenolat eklenebilir (55).

Nöropsikiyatrik SLE'de tedavi seçenekleri altta yatan patofizyolojik mekanizmasına göre değişir. İnflamatuar mekanizmalarda glukokortikoid ve/veya immünsupresif tedavi düşünülmelidir. Altta yatan sebep embolik/trombotik/iskemik ise ve aPL pozitif olduğunda antikoagülan/antitrombotik tedavi tercih edilmelidir.

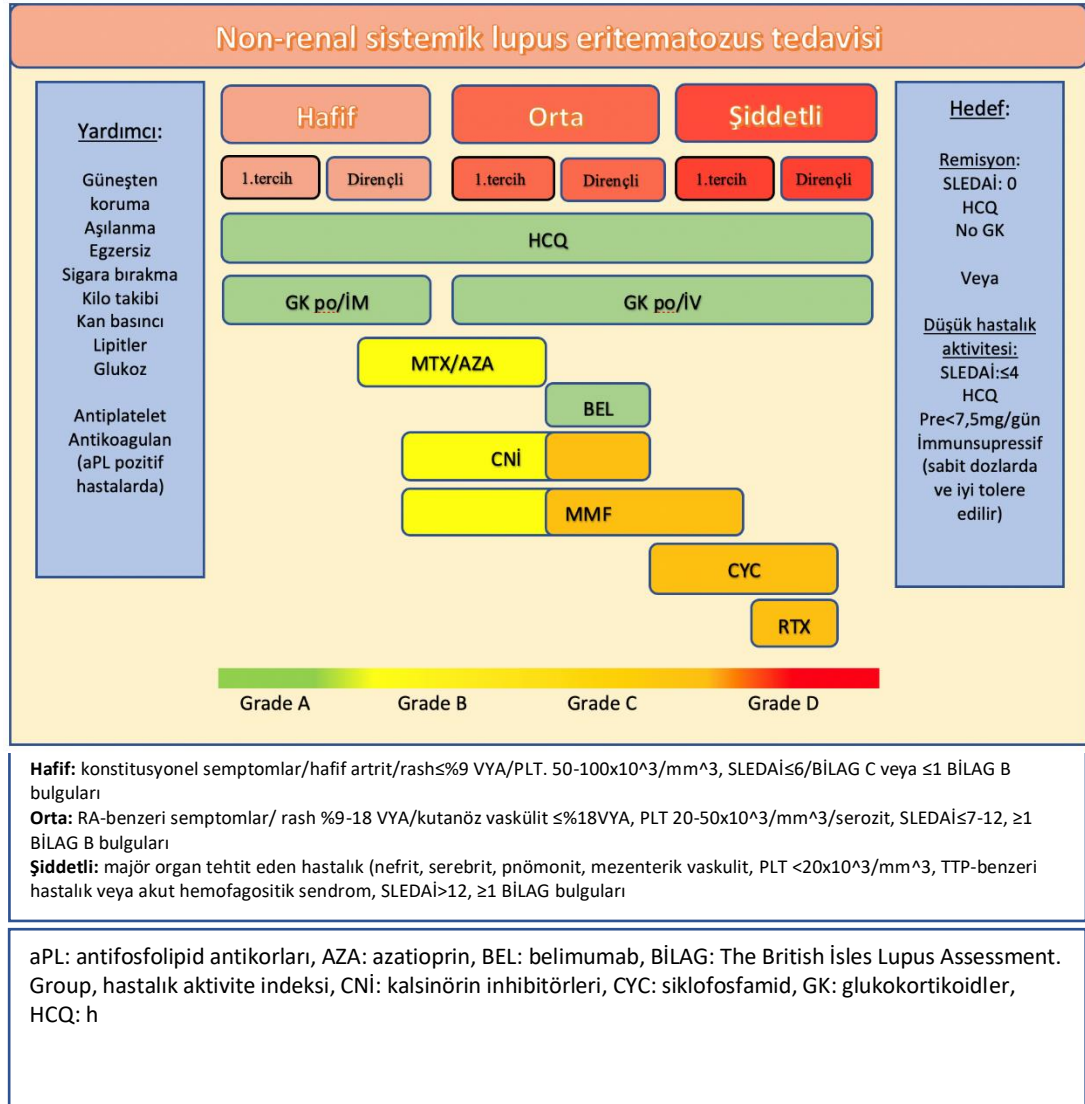
Trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi gibi hematolojik bulguların akut tedavisinde yüksek doz glukokortikoid (pulse metilprednizolon dahil) ve azatiopurin, mikofenolat ve siklosporin gibi immünsupresif ajanların kombinasyonu verilebilir. Yüksek doz glukokortikoidlere yanıtızsızlık durumunda intravenöz immünoglobulin (İVİG) kullanılabilir. Refrakter vakalarda rituksimab veya siklofosfomid düşünülebilir. Lökopeni lupus hastalarında siktir, ancak nadir tedavi gerektirir, lökopeninin diğer sebepleri (özellikle ilaç-ilişkili) dışlanmalıdır (55).

Lupus nefriti tanısını alan hastaların tedavisi indüksiyon ve idame fazlarına bölünür. İndüksiyon tedavisinde önerilen tedavi, mikofenolat mofetil ya da siklofosfamiddir. İdame tedavisi için mikofenolat veya azatioprin kullanılmalıdır. Kalsinörin inhibitörleri, 3-6 ay standart tedaviye refrakter membranöz LN, podositopati veya refrakter nefrotik sendromlu proliferatif hastalıkta indüksiyon veya idame tedavisi için ikinci basamak ajanlar olarak düşünülebilir. Kalsinörin inhibitörleri mikofenolat mofetil ile kombinasyonda kullanılabilir (55).

Tüm SLE hastaları tanı anında aPL için taranmalıdır. Yüksek riskli aPL profiline sahip olan SLE'li hastalar (sürekli pozitif orta/yüksek titreler veya çoklu pozitiflik), özellikle diğer aterosklerotik/trombofilik faktörler mevcutsa, antiplatelet ajanlarla primer profilaksi alabilirler. Sekonder profilaksi (tromboz, gebelik komplikasyonu/kayıp) için yaklaşım, primer AFAS ile aynı olmalıdır (55).

B-hücrelerini hedefleyen ilaçlarının lupus tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (55). Bir rekombinant immünoglobulin G1λ insan monoklonal antikoru olan

Belimumab, çözümlü BAFF'ın biyolojik aktivitesini antagonize eder. Belimumab, SLE tedavisi için ruhsatlandırılmış ilk biyolojik ajan olmuştur. Plaseboya göre hastalık aktivitesini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Belimumab ayrıca atakların sıklığını ve steroid kullanımının azalmasına, yaşam kalitesinin ve yorgunluk seviyelerinde iyileşmeye neden olabilir (19).



Şekil 2.1. Non-renal SLE tedavisi

Ritüksimab, B hücrelerinin CD2 antijenine karşı kimerik monoklonal antikorudur. Randomize kontrollü çalışmaların olumsuz sonuçları nedeniyle, ritüksimab şu anda yalnızca diğer immünesupresif ilaçlara ve/veya belimumab'a

dirençli şiddetli renal veya ekstrarenal (esas olarak hematolojik ve nöropsikiyatrik) hastalığı olan hastalarda veya endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır (55).

2.2. Poliotoimmünite

2.2.1. Otoimmün Totoloji

Otoimmün hastalıklar, kendi antijenlerine karşı immünolojik toleransın kaybıyla sonuçlanan, belirli hedef organları veya çoklu organ sistemlerini etkileyen heterojen bir hastalık grubunu temsil eder (56). Dünya nüfusunun yaklaşık %5'i OH'lardan etkilenmiştir, bunların %80'i kadınlardır. Kadınlarda sakatlığın en sık dördüncü sebebi, OH'lardır. Kadınlar, erkeklerden farklı bir başlangıç yaşı ve farklı hastalık aktivitesine sahip olma eğilimindedir (57).

“Tauto” yunanca “aynı” ve “logos” – “kelime/fikir” anlamına gelip, mantık teorisinde totoloji, içerdiği önermelerden bağımsız olarak, her olası yorumda daima doğru olan ifade anlamına gelir. Otoimmün totoloji, otoimmün hastalıkların birçok ortak genetik faktörleri ve fizyopatolojik mekanizmaları, benzer klinik semptom ve belirtileri nedeniyle ortak bir kökene sahip olduklarını ifade ediyor (56, 57).

“Otoimmünite mozaığı”, OH'ların multifaktöriyel kökenli olduğunu ve OH ifadesinin çeşitliliğini tanımlar. Otoimmünitede yer alan çeşitli faktörlerin farklı kombinasyonları birçok klinik prezentasyonlarla kendini gösteren geniş spektrum OH'larını oluşturur. “Otoimmünite kaleydoskopu”, aynı bireyde veya ailede birden fazla hastalığın bir arada bulunabileceğini veya bir hastalıktan diğerine olası geçişleri tasvir eder (57, 58).

OH'lara duyarlılık üzerine genetik yatkınlığın etkisi, ilk kez monozigot ikizlerde hastalık konkordans oranlarının analizi ile tanımlanmıştır (konkordans oranları yaklaşık %15 ila %57 arasında değişmektedir). Kardeşler arasında uyum oranlarının monozigotik ikizlerde orana göre azalması, otoimmün fenotip başlangıcına katkıda bulunan çoklu genlerin varlığını desteklemektedir (56).

Tablo 2.7. Otoimmün totolojiyi destekleyen otoimmün hastalıklar arasındaki ortak özellikler

Karakteristik	Yorum
Kadın hakimiyeti	OH'lar ne kadar sık ve ne kadar geç ortaya çıkarsa, o kadar çok kadın hakimiyeti olur
Benzer patofizyoloji	T veya B hücreleri veya her ikisi tarafından indüklenen hasar, OH'larda önemli bir patojenik rol oynar. Otoimmün fenotip, hedef hücreye ve etkilenen organa bağlı olarak değişse de doku hasarının lokal mekanizmaları benzerdir.
Paylaşılan alt fenotipler	Doğru klinik ve immünolojik veritabanlarına dayalı olarak, alt fenotipleri kesin olarak tanımlamaya yönelik matematiksel yaklaşımlar, moleküler genetik analizlerin güçlendirilmesiyle birleştiğinde, OH'ların daha iyi anlaşılması için önemli gelişmelerde bulunmaktadır.
Başlangıç yaşı şiddeti etkiler	Erken başlangıç yaşı, bazı OH'lar için kötü bir prognostik faktördür.
Benzer çevresel faktörler	Enfeksiyöz ajanların enlemesine bir gradyanı mevcut olmasına rağmen, Epstein-Barr virüsü ve sitomegalovirüs, sürekli olarak birden fazla AD ile ilişkili oldukları için ünlüdür. Bazı enfeksiyonlar AD gelişimine karşı koruyucu olabilir. Sigara içmek de tutarlı bir şekilde birkaç AD ile ilişkilendirilmiştir.
Soy farklılıkları	Kızılderili soyları, OH'ları edinme riskinin yanı sıra ciddiyetini ve klinik görünümü de etkiler.
Ortak genetik faktörler	OH'lar için genetik risk faktörleri iki şekilde oluşur: birçok OH'da ortak olanlar ve belirli bir hastalığa özgü olanlar. HLA ve HLA olmayan genlerdeki (ortak ve hastalığa özgü) alellerin kombinasyonları, nihai klinik otoimmün fenotipi belirleyecektir.
Poliotoimmünite	Poliotoimmünite ile önemli ölçüde ilişkili faktörler kadın cinsiyet ve ailesel otoimmünitedir.
Ailesel otoimmünite	Bir çekirdek ailenin çeşitli üyelerinde belirli bir OH'nın varlığına karşılık gelen ailesel OH'nın aksine, ailesel otoimmünite, "otoimmün hastalık" terimini, kanıtların otoimmün bir kökene işaret ettiği kabul edilen tüm patolojileri kapsayan bir özellik olarak kullanır.
Benzer tedavi	Çeşitli OH'ları tedavi etmek için benzer biyolojik ve biyolojik olmayan tedaviler kullanılır.

OH'lar birçok ortak genetik risk faktörlerini paylaşması dikkat çekicidir. OH'lar için genetik risk faktörler iki şekilde olabilir: birçok OH'lar için ortak olanlar ve belirli bir hastalığa özgü olanlar. Zaman içinde epigenetik ve çevresel faktörler (glüten, sigara, Epstein-Barr virüsü, sitomegalovirüs vb.) ile etkileşimde bulunan HLA

ve HLA olmayan genlerdeki (ortak ve hastalığa özgü) alellerin kombinasyonları, nihai klinik otoimmün fenotipi oluşturur (56).

Otoimmün ekoloji, OH'ların riskini ve seyrini etkileyebilecek çevresel faktörleri ve aralarındaki ilişkileri inceler. Çeşitli çevresel faktörlerinin OH'lar için ortak risk faktörleri olduğu bilinmektedir. Örnek olarak, Epstein-Barr virüsü ve sitomegalovirüs, birçok OH'lar ile ilişkili oldukları iyi bilinmektedir. Sigara, RA ve SLE, OİTH, primer biliyer siroz ve multipl skleroz dahil olmak üzere birçok OH'lar ile ilişkilendirilmiştir. Diğer taraftan, bazı enfeksiyonlar OH'larının gelişimine karşı koruyucu olabilir (57).

Otoimmün totolojiyi destekleyen otoimmün hastalıklar arasındaki ortak özellikler Tablo 2.7'de özetlenmiştir (59).

2.2.2. Polioimmünite ve Overlap Tanımı

Otoimmün totoloji, OH'ların ortak mekanizmalara sahip olduğunu göstermektedir. Bunu destekleyen iki durum vardır: polioimmünite ve ailesel otoimmünite. Polioimmünite, bir hastada iki veya daha fazla iyi tanımlanmış OH'ların bulunması olarak tanımlanır. Ailesel otoimmünite ise bir çekirdek ailede (anne, baba ve çocuklarından oluşan) farklı akrabalarda çeşitli OH'ların mevcut olduğunu belirtir (59).

Polioimmünite terimi, ilk kez 1993'te Sheenan ve Stanton-King tarafından idiyopatik trombositopenik purpura, pernisiyoz anemi, OİTH, sistemik skleroz, pankreatik ekzokrin yetmezlik ve Çölyak hastalığı olan ve vaskülitik komplikasyonlardan ölen bir hastayı tanımlarken kullanılmıştır (60).

Polioimmünite, hemen her OH'nın başlangıcında veya seyri sırasında gelişebilir. Bu nedenle OH olan bir hastanın klinik belirtilerinde veya otoantikor profilinde değişiklikler görülmesi durumunda polioimmüniteden şüphelenilmelidir (61). Pediatrik yaş grubu, polioimmünitesi olan hastalarda yapılan bir çalışmada SLE en sık karşılaşılan OH idi. Bunu JIA, Hashimoto tiroiditi, idiyopatik trombositopenik purpura, AFAS ve vitiligo izlemiştir (61).

Yapılan çalışmalarda SLE (%41), sistemik skleroz (SSc) (%26), primer biliyer siroz (%32), vitiligo (%27), myastenia gravis (%13), OİTH (%14) vb. dahil birçok OH'larda poliotoimmünite bildirilmiştir (58, 62-67).

Otoimmün totolojinin en iyi kanıtı, aynı hastada birkaç otoimmün hastalığın birlikte ortaya çıkması (yani poliotoimmünite) ile beraber, hastalığın klinik seyri sırasında bir fenotipin diğerine ilerlemesi (örnek olarak, MBDH'dan SLE'ye ilerlemesi) veya overlap sendromların varlığı sayılabilir (68).

Son fenotip şeklini tanımlamak için overlap sendromu olan hastalarda uzun süreli takip gerekmektedir. Overlap sendromlarında, mikst bağ dokusu hastalığında (MBDH) olduğu gibi hastaların bir kısmı zaman içerisinde SLE, SSc veya RA geliştirebilir, bir kısmı ise uzun süre klasik overlap sendromu olarak seyir edebilirler (58).

2.2.3. Çoklu Otoimmün Sendrom (ÇOS)

Çoklu otoimmün sendrom (*Multiple Autoimmune Syndrome – MAS*), 1988'de

Humbert ve Dupond tarafından bir hastada üç veya daha fazla iyi tanımlanan OH'ların varlığı olarak tanımlanmıştır. Sendromu tanımlarken, OH'ların birbiriyle olan birlikteliklerin sıklığına dayanan üç cluster sınıflandırılması oluşturuldu. ÇOS-1'de yazarlar myastenia gravis (MG), timoma, polimiyozit ve otoimmün miyokarditi birlikte gruplandırmıştır. ÇOS-2, SS, RA, primer biliyer siroz, skleroderma ve OİTH içermektedir. Son olarak, ÇOS-3'de, OİTH, miyasteni ve/veya timoma, SS, pernisiyöz anemi, idiyopatik trombositopenik purpura, Addison hastalığı, tip 1 diyabet, vitiligo, otoimmün hemolitik anemi ve SLE gruplandırılmıştır (69).

Farklı fenotiplerinin sınıflandırılmasında Humbert ve Dupond tarafından elde edilen büyük atılıma rağmen, poliotoimmüniteyi değerlendiren daha ileri çalışmalarda, orijinal raporda bildirilmeyen diğer OH'lar arasında da ilişki bulunmuştur (58).

2.2.4. Poliotoimmünite Risk Faktörleri

Ailesel otoimmünite ve kadın cinsiyeti, poliotoimmünite için risk faktörleri olarak bilinmektedir (2). Mena-Vazquez ve ark., 3679 SLE hastası üzerinde yaptığı

çalışmada kadın hastalarında polioimmünitenin daha sık olduğunu göstermiştir. Polioimmünitesi olan hastaların yaş ve hastalık süresi daha yüksekti. Ancak, ırk ve sigara kullanımı gibi diğer epidemiyolojik özellikler gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamış. Polioimmünitenin kadınlarda daha sık görülmesinin muhtemel sebebi çalışmadaki hastalarda lupustan çok daha yüksek bir kadın prevalansına sahip olan tiroid otoimmünitesinin yüksek prevalansından, (30-40:1 vs 9:1 oranını) kaynaklandığı düşünülmüştür.

Sjögren sendromu, SLE ve neonatal lupus ile ilişkili olan Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikoları, bağımsız olarak polioimmünite ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca polioimmünitenin anti-RNP antikolarıyla da ilişkisi gösterilmiştir. aPL gibi diğer antikoların ise polioimmüniteyle ilişkilendirilememiştir (68).

Eklem tutulumu, polioimmünite ile ilişkili bir risk faktörü olarak bilinmektedir. SLE'nin başlangıcında, sistemik tutulum olmadan, sadece eklem belirtileri olan hastalarda SLE ile RA arasındaki ayırımın bazen zor olabileceği iyi bilinmektedir. Bazı yazarlar artiküler tutulumu olan hastalarda polioimmünitenin gelişme riski 2 kat daha fazla olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, eklem tutulumu olan SLE hastaları, SLE'ye ek olarak başka bir OH geliştirme riski açısından izlenmelidir (62).

Anaya ve ark., 84 ÇOS hastası üzerinde yapılan çalışmalarında en sık karşılaşılan OH'lar, SLE, OİTH ve SS olduğunu ve ailesel otoimmünitenin polioimmünite ile ilişkili olduğunu belirtmişler. Aynı çalışmada, 1p35.1, 6p22.3, 7p15.3, 13q31.1, 14q32.12, 16p12.1, 18q21.32 ve 21q22.2 kromozomlarında ÇOS ile ilişkili sekiz lokus bulmuşlar (70).

2.2.5. Polioimmünite ve Otoimmün Hastalıklar

Bin seksen üç hastadan oluşan seride en sık görülen polioimmünite, OİTH idi (2). Otoimmün tiroid hastalığı, diğer organa özgü veya organa özgü olmayan OH'larla sık görülmesi sebebiyle en yaygın OH olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda OİTH'nin diğer OH'larla sık ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun olası açıklaması arasında: 1) antitiroid antikoların immünomodülatör etkileri, 2) tiroid ve

hastalık-spesifik epitoplara arasındaki moleküler taklit, 3) antitiroid otoimmünitesi ile otoimmün hastalıklara duyarlılık arasındaki genetik bağlantı olması. Tüm bu bilgiler, OİTH'nın polioimmünite açısından klinik önemini göstermektedir ve başka otoimmün hastalık olan hastalarda hipotiroidizm veya hipertiroidizm semptomları varlığında taranması önemlidir (71, 72).

Sjögren Sendromunun, diğer OH'larla görülebilen en sık ikinci OH olduğu gösterilmiştir (2). Bazı yazarlar otoimmün hastalıklarında (örneğin, SLE) görülebilen tükürük bezlerindeki değişikliklerinin, hastalığın multisistem tutulumunu yansıtabildiğini düşünmektedir. SLE hastalarının %75'inden fazlasında, esas olarak oral mukozal kuruluk (kserostomi) ve ağrı olmak üzere oral şikayetlerinin görüldüğünü bildirmektedir. Buna ek olarak, sağlıklı kontrol gruplarla karşılaştırıldığında SLE hastalarının çoğunda farklı derecede ağız kuruluğu ve total tükürük miktarının önemli ölçüde daha düşük düzeylere sahip olduğunu gösterilmiştir. Birçok yazar, SLE'daki tükürük hipofonksiyon vakalarını sekonder SS olarak kabul eder ve böylece SLE'lu hastaların kabaca üçte birinde sekonder SS rapor edilmiştir. Birçok yazar, eşlik eden SS'nun primer ve sekonder olarak sınıflandırılmasının oldukça zor olduğunu kabul etmiştir ve bu konuda literatürde hala çelişkiler vardır (73).

Polioimmünite ile ilişkili bir diğer hastalık AFAS. AFAS ilk olarak 1983'cü yılında SLE hastalarında tanımlanmıştır. Başlangıçta sistemik bir hastalık kabul edilmeyerek, sadece SLE hastalarında hastalığın bir parçası olarak meydana geldiği düşünülerek, aralarındaki etkileşim yıllar içinde analiz edilmiş ve aynı hastalığı oluşturup oluşturmadıkları tartışılmıştır. Kesin AFAS için sınıflandırma kriterlerinin güncellenmesine ilişkin uluslararası konsensüs'de, "sekonder" AFAS teriminin kullanılmasına karşı tavsiyede bulunulmuştur. Konsensüs, hastaları "primer" ve "sekonder" AFAS ile ayırt etmek yerine, eşlik eden SLE'nin veya diğer OH'ların varlığının belirtilmesinin sınıflandırma için daha avantajlı olduğu yönündedir. Bu nedenle, iki veya daha fazla OH'nın bir arada bulunmasına sekonder OH yerine, "polioimmünite" terimi önerilmektedir (74).

2.2.6. Poliotoimmünitenin SLE’de Prognoza Olan Etkisi

Poliotoimmünitesi olan SLE hastalarında nefrit daha az görülürken, İAH, Jaccoud artropatisi ve Raynaud fenomeni daha sık olarak gözlemlenmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı ve Raynaud fenomeni SLE ve SS, sistemik sklerozis ve MBDH overlap hastalarda daha sık olarak bildirilmiştir (68).

Antimalaryal ilaçların poliotoimmünitenin gelişmesini geciktirerek, protektif bir etki göstermesi düşünülmektedir. Antimalaryal ilaçların SLE ve diğer otoimmün hastalıkları (örn. SS, DM) olan hastalarda çok çeşitli faydalı etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Hidroksiklorokin ile tedavi edilen inkomplet lupuslu (lupuslu (yani dört kriterden az) hastalarda, ilaç almayanlara göre SLE gelişiminin daha geç olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda poliotoimmünitesi olan hastalarda, daha zayıf yanıt alınması veya metotreksata daha iyi yanıt veren Jaccoud artropatisi gibi belirtilerin varlığı nedeniyle antimalaryal ajanlar daha az sıklıkla kullanılmaktadır (68).

2.2.7. SLE ve Poliotoimmünite

Otoimmün tiroid hastalığı, SLE ve SS gibi poliotoimmünite sık ilişkili hastalıklardan herhangi birinin varlığı, hastalığın seyri sırasında ikinci bir OH’ın ortaya çıkma olasılığını artırır. Bu nedenle, otoimmün tiroidit, SLE ve SS, “otoimmünite şaperonları” olarak adlandırılmıştır (75).

Ordoñez-Cañizares ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 105 SLE hastalarının %41’de poliotoimmünite saptanmıştır ve en sık görülen ikinci otoimmün hastalık SS, AFAS ve Hashimoto tiroiditi idi (Tablo 2.8). SLE hastalarında poliotoimmünite için risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ileri yaş, anti-RNP antikoru ve Jaccoud artropatisi gösterilmiştir (75).

Mena-Vazquez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada benzer şekilde SLE hastalarında poliotoimmünite sıklığının yüksek olduğunu belirtmiştir, ancak çalışmalarında 3679 SLE hastalarından sadece %13.6’da poliotoimmünite saptanmıştır. Bunun sebebi SS ve AFAS’ın ayrı bir OH’lar olarak değil, lupusa ikincil bir durum olarak değerlendirilmesinden kaynaklanmaktadır. En sık ikinci OH, OİTH (%7,9) ve diğer otoimmün hastalıklar (%6,2), sekonder SS (%14,1), sekonder AFAS

(%13,7) idi. Klinik belirtilere gelince, poliotoimmünitesi olan SLE hastalarında fotosensitivite, malar döküntü, proteinüri ve böbrek hastalığı gibi lupus bulguları daha az sıklıkta idi. Ancak Jaccoud artropatisi, raynaud fenomeni, İAH, PAH ve sekonder SS çok daha yaygındı (68).

Tablo 2.8. SLE hastalarında poliotoimmünite sıklığı

Çalışma	Hasta sayısı	PoliO sıklığı	1.en sık OH	2.en sık OH	3.en sık OH	Risk faktörler	ÇOS sıklığı
Ordoñez-Cañizares et al.(76)	105	43 (% 41)	SS (%55,8)	AFAS (%30,2)	OİTH (%7,0)	Kadın cinsiyet, yaş, eklem hasarı, Anti-RNP	%9
Mena-Vazquez ve ark(68)	3679	502 (%13,6)	OİTH (%7,9)	Diğer (%6,2) (MBDH, RA, SSc, myopati)	-	Kadın cinsiyet, RF, İAH, Jaccoud artropatisi, Anti-RNP, Anti-Ro/La	%1,4
Setoue et al. (pediatrik grup)(77)	1463	144 (%9,8)	Hashimoto tiroiditi (%29), AFAS (%29)	OİH (%18)	T1DM (%15,9)	-	%0,7
Rojas-Villarraga ve ark.(62)	335	136 (%41)	OİTH (%18)	AFAS (%14)	SS (%14)	Kadın, eklem tutulumu, aile öyküsü, Anti-Ro	%5,1

AFAS: antifosfolipid antikör sendromu, Anti-RNP: Anti-ribonükleoprotein, ÇOS: çoklu otoimmün sendrom, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, OİH: otoimmün hepatit, OİTH: otoimmün tiroid hastalığı, OH: otoimmün hastalık, RF: romatoid faktör, SS: Sjogren sendromu, T1DM: Tip 1 diabetes mellitus

Buna karşılık, Rojas-Villarraga ve ark. SS ve AFAS'ı ayrı bir OH'lar olarak kabul etmişler ve çalışmalarında SLE hastalarında poliotoimmünitenin sıklığını %41 olarak bildirmişlerdir (Tablo 2.8) (62).

Pediatrik, yetişkin ve yaşlı hasta grupları arasında OH'ların epidemiyolojisi ve klinik seyrinde farklılıklar vardır. Pediatrik hastalarda SLE ile birlikte en sık görülen OH'lar, APS (%59,7), HT (%14,9) ve SS (%7,5) olduğu görülmüştür (61). Bir diğer çalışmada, 1463 pediatrik grup SLE hastasının %9,8'inde semptomatik poliotoimmünite, %0,7 hastada da ÇOS saptanmıştır. En sık ikinci OH'lar, Hashimoto tiroiditi (%29), AFAS (%29), OİH (%18) ve T1DM (%15,9) idi (76). Erişkin grup hastalara kıyasla pediatrik hastalarda poliotoimmünitenin daha az sıklıkta görülmesi, yaşla birlikte poliotoimmünite riskinin arttığını desteklemektedir.

Otoimmün tiroid hastalığı, SLE'de değişken sıklıkta görülebilmektedir: Brezilya'da %1 sıklıktayken, Hindistan'da %60 sıklıkta bildirilmiştir. SLE'de ayrıca SS poliotoimmünitesine OİTH da sıklıkla eşlik etmektedir (78).

Yapılan birçok çalışmalarda SLE ve SS birlikteliği %6.5-31 oranında değişken sıklıkta bildirilmiştir (77, 79-81). SLE hastalarında SS poliotoimmünitesinin sıklığı yaşla birlikte artar. SLE ve SS olan hastalarda oral ülser, anti-Ro, anti-LA antikorlar daha sık, böbrek hastalığı, anti-dsDNA, anti-SM pozitifliği, hipokomplementemi daha nadir bildirilmiştir (80, 82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Aralık 2021 – Ağustos 2022 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Romatoloji polikliniğinde SLE tanısı ile takip edilen ve kontrol muayeneye gelen hastalar kesitsel olarak dahil edildi. Çalışma başlangıcında Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun onayı alındı.

3.1. Hastalar

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) 1997 ACR, 2012 SLICC ve 2019 ACR/EULAR tarafından belirlenen SLE sınıflandırma kriterlerini karşılamak
- 2) 18 yaş ve üzerinde olmak
- 3) Çalışmaya katılmayı kabul etmek

On sekiz yaşın altında olan ve/veya çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışma protokolü

Bu çalışma retrospektif kesitsel olup, çalışmaya dahil edilmesi planlanan hastalarla Aralık 2021 – Ağustos 2022 arasında rutin poliklinik kontrolüne geldiklerinde bire bir görüşme yapıldı. Hastaların anamnez ve fizik muayeneleri yapılarak hasta anket formu dolduruldu (Ek-1).

Hastaların dosya kayıtları ve hastane otomasyon sistemindeki (Nucleus) bilgileri, görüntülemeleri, diğer tetkikleri ve raporları ayrıntılı olarak incelendi, veri toplama formu ve analiz için SPSS veri tabanına kayıt edildi.

Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, mesleği, medeni durumu) boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara ve alkol kullanımı, hastalık tanı tarihleri ve son kontrol tarihleri kaydedildi. Hastaların bir klinisyen tarafından SLE olarak değerlendirildiği ilk tarih tanı tarihi olarak kabul edildi. Hastalar komorbiditeleri (hipertansiyon (HT), Tip 2 diabetes mellitus (T2DM), hiperlipidemi

(HL), konjenital kalp yetmezliği (KKY), iskemik kalp hastalığı, atriyal fibrilasyon (AF), astım, konjenital obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), KBH, hipotiroidi, geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) ve diğer trombotik olaylar) açısından sorgulandı. VKİ'lerine göre zayıf (<18,5 kg/m²), normal (18,5-24,9 kg/m²), fazla kilolu (25-29,9 kg/m²), obez (>30 kg/m²) şeklinde sınıflandırıldı.

Hastalar SLE tanı ve sonrasında izlemde gelişen/gelişebilecek lupus semptomları ve bulguları açısından sorgulandı. SLE ile ilişkili organ ve sistem tutulum (cilt, renal, hematolojik, kardiyak, pulmoner, SSS) bilgileri, varsa biyopsi sonuçları ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. Hastalığın tanı anından itibaren bakılan ANA, anti-dsDNA, C3 ve C4 kompleman, anti-kardiyolipin IgG ve IgM, beta 2 glikoprotein IgG ve IgM, lupus antikoagülan, SsA, SsB, RNP, Sm, scl70, anti-jo1, RF, CCP antikorlarının sonuçları not edildi. ANA patterni ve titresi, anti-dsDNA, C3 ve C4 kompleman düzeyleri, RF ve CCP pozitif olması durumunda düzeyleri ve ilk pozitif sonuç tarihleri de not edildi.

Hastaların tanı itibariyle aldıkları tüm tedavi (pulse steroid, p.o. steroid tedavisi, immunsupresif tedaviler, anti-malaryal tedavi, asetil salisilik asit, varfarin, İVİG bilgileri kayıt edildi.

Hastaların son poliklinik kontrolündeki hastalık aktivitesi SLEDAİ-2K ve hasar indeksi SLİCC/ACR kullanarak hesaplandı.

Hastalar aile öykülerinde birinci ve ikinci derece akrabalarında otoimmün hastalıkların varlığı açısından sorgulandı.

Rutin kontrole gelen hastalar aşağıdaki OH'lar açısından sorgulandı ve değerlendirildi: OİTH (tiroidit, Hashimoto hastalığı, Graves hastalığı dahil), AFAS, T1DM, vaskülitler, otoimmün hepatit, biliyer inflamatuvar hastalık (primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit dahil), lyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı ve ülseratif kolit), otoimmün vitiligo, miyastenia gravis, demiyelizan hastalıklar (multiple skleroz, transvers myelit, optik nromyelit dahil), psöriazis, pemfigus, skleroderma, RA, SS, inflammatuvar miyopatiler, pernisiyoz anemi, alopesia areata, sarkoidoz, relapsing polikondrit, otoimmün adrenal yetmezlik.

İlgili bölüm uzmanı (Gastroenteroloji, Nöroloji, Dermatoloji, Endokrinoloji, Romatoloji) tarafından yukarıda belirtilen hastalıkların tanısını alan ve mevcut tanı ile

takip edilen ve/veya tedavi alan hastalar uygun şekilde çalışmaya alındı. Hastaların ek otoimmün hastalıklarının tanısında, ilgili ROMATİZMAL hastalıkta belirlenmiş tanı kriterleri kullanıldı. SS için 2016 ACR/EULAR tanı kriterleri, RA için 2010 ACR/EULAR tanı kriterleri, skleroderma için 2013 ACR/EULAR Sınıflandırma kriterleri, AFAS için Revize edilmiş Sapporo AFAS sınıflandırma kriterleri kullanıldı. Otoimmün tiroid hastalık tanısı için Anti-TPO antikoru pozitifliği bakıldı.

Kontrol grubu olarak SLE tanısı olan ve poliotoimmünitesi olmayan hastalar yine rutin poliklinik kontrollerine geldiklerinde kesitsel olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Bilinen poliotoimmünitesi olmayan, ancak yukarıda belirlenen hastalıkların semptomları olan hastalardan gerekli tetkikler yapılarak ilgili bölümlere yönlendirilmiştir.

Klinik olarak ortaya çıkan ve iyi tanımlanmış birden fazla OH olan hastalar **Poliotoimmünite** grubuna dahil edildi. Hiçbir poliotoimmünitesi olmayan SLE'lu hastalar **Kontrol** grubuna alındı.

Hastalar Poliotoimmünite ve Kontrol gruplarına ayrılarak sosyodemografik (cinsiyet, yaş, tanı yaşı, ortalama hastalık süresi, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, obezite ve BMI), klinik ve laboratuvar bulgular (tam kan sayımı, CRP, ESR, otoimmün antikorlar), eşlik eden komorbidite dağılımı, hastalık aktivitesi (SLEDAİ-2K) ve hasar (SLİCC) indeksleri, hastalık ilişkili organ tutulumları (renal, eklem, cilt, SSS, akciğer, kardiyak, hematolojik), aldıkları tedaviler her grup için değerlendirildi.

Poliotoimmünitesi olan hastalar içerisinde overlap grubu ayrı bir kolona alındı. Overlap sendromu, SLE ile eş zamanlı iyi tanımlanmış RA, SS, sistemik sklerozis ve inflamatuvar myopati hastalıklardan en az birinin varlığı olarak tanımlandı. İki ve daha fazla iyi tanımlanmış ek otoimmün hastalığı olan hastalar Çoklu Otoimmün Sendromu (ÇOS) olarak kabul edildi.

Poliotoimmünitesi olan SLE hastaların eşlik eden OH'ın tanı tarihleri kayıt edildi, SLE tanısı ile diğer OH tanısı arasında süreye (yıl olarak) göre hastalar 3 gruba ayrıldı:

- 1) SLE tanısıyla aynı zamanda tanı alan,
- 2) SLE tanısından önce tanı alan (<5 yıl önce, <10 yıl önce, >10 yıl önce),

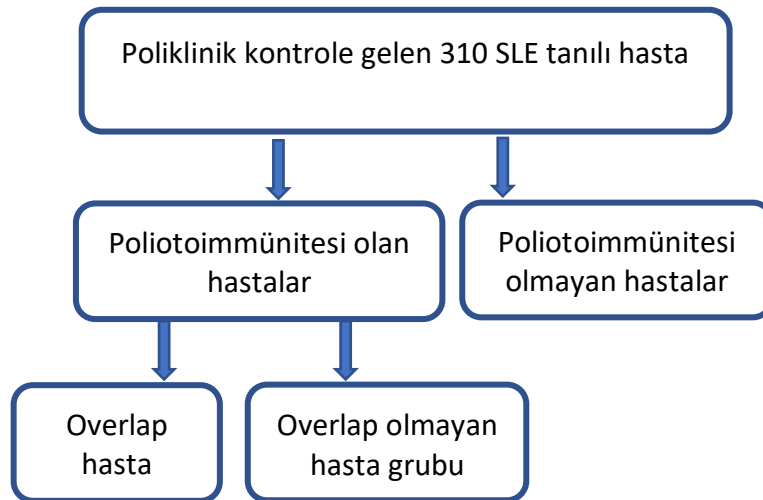
3) SLE tanısından sonra (<5 yıl sonra, <10 yıl sonra, >10 yıl sonra) tanı alan.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizlerin tümü IBM SPSS Statistics 23.0 istatistiksel paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%), sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (çeyrekler arası aralık-IQR), minimum ve maksimum değerleri ile ifade edildi. SLE hasta gruplarında sayısal verilerin karşılaştırılması yerine göre bağımsız örneklerde t-testi ve Mann-Whitney U-testi ile, nominal verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. İki grupta sayısal ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu varyasyon katsayısı, çarpıklık basıklık, Shapiro Wilks ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.4. Araştırmanın Etik Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar ve Yerel Etik Kurulu'ndan izin alındı. GO 21/839 proje numaralı çalışmaya ait 16969557-1356 sayılı raporda verilen etik kurul onayı 29.06.2021 tarihli Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısı ile alınmıştır.



Şekil 3.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların polioimmüniteye göre sınıflandırılması

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 310 hastanın 273'ü (%88,1) kadın, ortalama yaşları 42,98 ($\pm 14,3$) yıldır. Hastaların ortalama SLE tanı yaşı 31,08 ($\pm 14,0$), ortalama hastalık süresi 148,4 ($\pm 97,3$) aydır. Tüm SLE hastaların 101 (%32,6)'inde sigara ve 18 (%5,8)'inde alkol kullanımı mevcuttur. Hastaların ortalama VKİ 25,8 ($\pm 5,15$) kg/m² ve 62 (%20,9) hastada obezite mevcuttur. Hastaların sosyodemografik bilgileri **Tablo 4.1**'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Sistemik Lupus Hastalarında hastalarda sosyodemografik bilgileri

Demografik bilgiler	Tüm hastalar (n=310)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	273 (%88,1)
Erkek	37 (%11,9)
Yaş (yıl), ort. (SS)	42,9 (14,4)
Tanı yaşı (yıl), ort. (SS)	31,1 (14,0)
Hastalık süresi (ay), ort. (SS)	148,4 (97,4)
Evlilik durumu, n (%)	
Evlili	229 (%73,9)
Bekar	78 (%25,2)
Dul	3 (%1,0)
Eğitim düzeyi, n (%)	
Okur-yazar	9 (%2,9)
İlkokul	55 (%17,7)
Lise	116 (%37,4)
Üniversite	116 (%37,4)
Belirtilmemiş	14 (%4,5)
Mesleği, n (%)	
Ev hanımı	141 (%45,5)
Emekli	27 (%8,7)
İşçi	41 (%13,2)
Memur	53 (%17,1)
Serbest	12 (%3,9)
Öğrenci	25 (%8,1)
Belirtilmemiş	11 (%3,5)
Sigara öyküsü, n (%)	101 (%32,6)
Alkol öyküsü, n (%)	18 (%5,8)
VKİ (kg/m ²), ort. (SS)	25,8 (5,15)
Obezite, n (%)	62 (%20,9)
<i>VKİ: Vücut kitle index (On dört hastanın BMI değerleri ölçülemedi ve missing data olarak kabul edildi.)</i>	

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri ve Komorbiditeleri

Hastaların tanı anından itibaren çalışmaya katıldıkları tarihe kadar tüm klinik bulguları **Tablo 4.2**'de özetlenmiştir. En sık klinik bulgular, beklenildiği gibi artrit ve/veya artralji (%76,8), akut kutanöz lupus (%50,6), fotosensitivite (%48,7), alopesi (%38,7) ve mukozal kurulukta (%36,1).

Tablo 4.2. SLE hastalarının klinik bulgular

Klinik özellikler	Hasta sayısı, n=310
Artrit/artralji, n (%)	238 (%76,8)
Akut kutanöz lupus, n (%)	157 (%50,6)
Fotosensitivite, n (%)	151 (%48,7)
Alopesi, n (%)	120 (%38,7)
Kuruluk, n (%)	112 (%36,1)
Oral ülser, n (%)	100 (%32,3)
Raynaud fenomeni, n (%)	77 (%24,8)
Konstitusyonel semptom, n (%)	55 (%17,7)
Serozit, n (%)	50 (%16,1)
Miyalji, n (%)	49 (%15,8)
Livedoretikularis, n (%)	29 (%9,4)
Subakut kutanöz lupus, n (%)	15 (%4,8)
Nöbet, n (%)	5 (%1,6)
Deliryum, n (%)	1 (%0,3)

Hastalar komorbidite açısından değerlendirildiğinde, 69'ında (%22,3) HT, 53 (%17,1) hastada tromboz öyküsü, 45 (%14,5) hastada hipotiroidi en sık görülen hastalıklardı. Hastaların ek komorbiditeleri **Tablo 4.3**'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. SLE hastalarının ek komorbiditeleri

Komorbiditeler	Hasta sayısı, n=310
HT, n (%)	69 (%22,3)
Tromboz öyküsü, n (%)	53 (%17,1)
Hipotiroidi, n (%)	45 (%14,5)
T2DM, n (%)	19 (%6,1)
HL, n (%)	18 (%5,8)
KAH, n (%)	18 (%5,8)
Astım/KOAH, n (%)	18 (%5,8)
Geçirilmiş SVO, n (%)	13 (%4,2)
KBH, n (%)	10 (%3,2)
KKY, n (%)	5 (%1,6)
AF, n (%)	3 (%1,0)

AF: atriyal fibrilasyon, KAH: koroner arter hastalığı, KBH: kronik böbrek hastalığı, KKY: kronik kalp yetmezliği, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, HL: hiperlipidemi, HT: hipertansiyon, SVO: serebrovasküler olay, T2DM: Tip 2 Diyabet Mellitus

4.3. SLE Hastalarında Polioimmünite Dağılımı

158 (%51,0) hastanın SLE dışında ek otoimmünitesi yoktu. Yüz elli iki (%49,0) hastada SLE dışında en az bir iyi tanımlanmış otoimmün hastalık vardı (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4. SLE hastalarında Polioimmünite dağılımı

Otoimmün durumu	Hastalar (n=310)
Polioimmünite yok, n (%)	158 (51,0)
Polioimmünite var, n (%)	152 (49,0)
Overlap Sendrom, n (%)	56 (18,1)
ÇOS, n (%)	42 (13,5)

Hastalar eşlik eden otoimmün hastalıklar açısından değerlendirildiğinde en sık otoimmün hastalıklar olarak AFAS (%17,7), OİTH (%17,7), SS (%11,6) ve RA (%4,8) görüldü. Diğer otoimmün hastalıklar daha az sıklıkta idi. (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6). Tüm SLE hastaların 117'sinde (%37,7) otoimmünite için pozitif aile öyküsü mevcuttu. Bunların 81'inde (%69,2) otoimmünite birinci derece akrabalarında saptanmıştı.

Tablo 4.5. Tüm SLE hastalarda eşlik eden otoimmünitelerin sıklığı

Hastalık	Hasta sayısı=310 (%)
Antifosfolipid antikor sendromu	55 (%17,7)
Otoimmün tiroid hastalığı	36 (%11,6)
Sjögren sendromu	36 (%11,6)
Romatoid artrit	15 (%4,8)
Otoimmün hepatit	7 (%2,3)
Spondiloartrit	7 (%2,3)
Psöriazis	6 (%1,9)
Myastenia Gravis	5 (%1,6)
İdiopatik inflamatuvar myopati	5 (%1,6)
Demiyelinizan Sendromlar	4 (%1,3)
Sistemik Sklerozis	3 (%1,0)
Vitiligo	3 (%1,0)
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	2 (%0,6)
Tip 1 Diabetes Mellitus	2 (%0,6)
Vaskülit	2 (%0,6)
Ailesel Akdeniz Ateşi	1 (%0,3)
Primer sklerozan kolanjit	1 (%0,3)
Çölyak hastalığı	1 (%0,3)
Alopesi areata	1 (%0,3)

Tablo 4.6. Polioitoimmünitesi olan SLE hastalarda eşlik eden otoimmünitelerin dağılımı

Hastalık	Hasta sayısı=152 (%)
Antifosfolipid antikor sendromu	55 (%36,2)
Otoimmün tiroid hastalığı	36 (%23,7)
Sjögren sendromu	36 (%23,7)
Romatoid artrit	15 (%9,9)
Otoimmün hepatit	7 (%4,6)
Spondiloartrit	7 (%4,6)
Psöriazis	6 (%3,9)
Myastenia Gravis	5 (%3,3)
İdiopatik inflamatuvar myopati	5 (%3,3)
Demiyelinizan Sendromlar	4 (%2,6)
Sistemik Sklerozis	3 (%2,0)
Vitiligo	3 (%2,0)
İnflamatuvar Barsak Hastalığı	2 (%1,3)
Tip 1 Diabetes Mellitus	2 (%1,3)
Vaskülit	2 (%1,3)
Ailesel Akdeniz Ateşi	1 (%0,7)
Primer sklerozan kolanjit	1 (%0,7)
Çölyak hastalığı	1 (%0,7)
Alopesi areata	1 (%0,7)

Hastaların cinsiyete göre polioitoimmünite dağılımı **Tablo 4.7'**de özetlenmiştir. İki yüz yetmiş üç kadın SLE hastasının 137'sinde (%50,2) ve 37 erkek hastanın 15'inde (%40,5) en az bir iyi tanımlanmış otoimmün hastalık vardı. Kadın hastalarda SS daha sıklıkla ((%12,8) ve 1 (%2,7), $p=0,050$), ancak AFAS, OİTH ve RA'da cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı.

Overlap sendrom olarak tanımlanan SLE ve RA/SS/ScL/DM/PM birlikteliği kadınlarda erkeklere göre daha sık olarak görülmekteydi (54 (%19,8 ve 2 (%5,4), $p=0,033$). Kadınlarda ve erkeklerde aile öyküsü benzer sıklıkta gözlemlendi (%39,0 ve %29,7, $p=0,277$) (**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7. Sistemik lupus eritematozus hastalarında cinsiyete göre polioimmünite, ÇOS ve aile öyküsü

	Kadın, n=273	Erkek, n=37	p value
Polioimmünite, n (%)	137 (%50,2)	15 (%40,5)	0,271
SS, n (%)	35 (%12,8)	1 (%2,7)	0,050
AFAS, n (%)	46 (%16,8)	9 (%24,3)	0,185
OİTH, n (%)	34 (%12,5)	2 (%5,4)	0,163
RA, n (%)	14 (%5,1)	1 (%2,7)	0,445
Overlap sendrom, n (%)	54 (%19,8)	2 (%5,4)	0,033
ÇOS, n (%)	39 (%14,3)	3 (%8,1)	0,303
Aile öyküsü, n (%)	106 (%39,0)	11 (%29,7)	0,277
Birinci derece	73 (%26,8)	8 (%21,6)	0,468

AFAS: antifosfolipid antikor sendromu, ÇOS: çoklu otoimmün sendrom, OİTH: otoimmün tiroid hastalığı, RA: romatoid artrit, SS: Sjögren sendromu

Polioimmünitesi olan ve olmayan kontrol gruplar karşılaştırıldığında her iki grupta kadınlar daha sıktı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (137 (%90,1) vs 136 (%86,1), $p=0,271$).

Polioimmünitesi olan grupta hastaların ortalama yaşı polioimmünitesi olmayan kontrol SLE hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti [45,21 (14,21) vs 40,84 (14,26), $p=0,007$]. SLE-SS birlikteliği olan hastaların ortalama yaşı diğer hastalara göre daha ileriydi (49,25 ($\pm 13,3$) ve 42,16 ($\pm 14,3$), $p=0,005$). SLE-AFAS ve SLE-OİTH olan hastaların ise ortalama yaşları benzerdi. Polioimmünitesi olan grupta SLE tanı yaşı [33,26 (13,89) vs. (28,98 (13,92); ($p=0,007$)] ve ailede otoimmün hastalık öyküsü sıklığı [(%44,7 vs. %31,2, $p=0,014$) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti.

Poliotoimmünitesi olan SLE hastaların son poliklinik muayenelerinde SLEDAİ skorları da, poliotoimmünitesi olmayan kontrol SLE hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti [4(0-6) ve 2(0-4), p=0,006] (**Tablo 4.8**).

Tablo 4.8. Hastaların demografik bilgileri, hastalık aktivitesi ve hasar indeksi

	Poliotoimmünite (n=152)	Kontrol grup (n=158)	P
Kadın, n (%)	137 (%90,1)	136(%86,1)	0,271
Yaş (yıl), Ortalama (SS)	45,21 (14,21)	40,84 (14,26)	0,007
Tam yaşı (yıl), Ortalama (SS)	33,26 (13,89)	28,98 (13,92)	0,007
Hastalık süresi (ay), Ortalama (SS)	149,35 (97,91)	147,51 (97,18)	0,869
Aile öyküsü, n (%)	68 (%44,7)	49 (%31,2)	0,014
Son kontrol SLEDAİ, Ortanca, (İGR) 25-75	4 (0-6)	2 (0-4)	0,006
SLİCC, Ortanca, (İGR) 25-75	0 (0-1)	0 (0-1)	0,172
Sigara, n (%)	45 (%29,6)	56 (%35,4)	0,092
Alkol, n (%)	7 (%4,6)	11 (%6,9)	0,315
BMI, Ortalama (SS)	26,59 (5,08)	25,09 (5,14)	0,013
Obezite	36 (%25,4)	26 (%16,9)	0,074
<i>BMİ: body mass indeks, SLEDAİ: SLE Disease Activity Index</i>			

Poliotoimmünitesi olan ve olmayan SLE hastaları, karşılaştırıldığında mukozal kuruluk dışında, tüm klinik bulguları her iki gruptadada benzer sıklıktaydı. Poliotoimmünitesi olan hastalarda mukozal kuruluk şikayetleri daha sık görülmekteydi (%47,4 ve %25,3, p=0,000). (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.9. Hastaların klinik bulguların karşılaştırılması

Klinik bulgular	Polioimmünite (n=152)	Kontrol grup (n=158)	P
Artrit veya artralji, n (%)	117 (%77,0)	121 (%76,6)	0,521
Akut kutanöz lupus, n (%)	82 (%53,9)	75 (%47,5)	0,152
Fotosensitivite, n (%)	78 (%51,3)	73 (%46,2)	0,216
Mukozal kuruluk, n (%)	72 (%47,4)	40 (%25,3)	0,000
Alopesi, n (%)	62 (%40,8)	58 (%36,7)	0,267
Oral ülser, n (%)	56 (%36,8)	44 (%27,8)	0,058
Raynaud fenomeni, n (%)	36 (%23,7)	41 (%25,9)	0,371
Konstitusyonel semptomlar, n (%)	26 (%17,1)	29 (%18,4)	0,445
Miyalji, n (%)	23 (%15,1)	26 (%16,5)	0,435
Serozit, n (%)	19 (%12,5)	30 (%19,0)	0,077
Livedoretikularis, n (%)	18 (%11,8)	11 (%7,0)	0,100
Subakut kutanöz lupus, n (%)	4 (%2,6)	11 (%7,0)	0,064
Deliryum, n (%)	1 (%0,7)	0 (%0,0)	0,490
Nöbet, n (%)	1 (%0,7)	4 (%2,5)	0,198
Renal tutulumu, n (%)	21 (%13,8)	53 (%33,5)	0,000
Cilt tutulumu, n (%)	121 (%79,6)	126 (%79,7)	0,544
Eklem tutulumu, n (%)	117 (%77,0)	121 (%76,6)	0,521
Nörolojik tutulumu, n (%)	6 (%3,9)	8 (%5,1)	0,422
Kardiyak tutulumu, n (%)	24 (%15,8)	20 (%12,7)	0,265
Pulmoner tutulumu, n (%)	7 (%4,6)	14 (%8,9)	0,102
Hematolojik tutulum, n (%)	52 (%34,2)	69 (%43,7)	0,056

Tüm SLE hastalarının sistemden minör tükürük bez biyopsi (MTB) varlığına bakıldı. Daha önce MTB yapılmamış, ancak ağız ve/veya göz kuruluk şikayetleri olan hastalar Sjögren tanısı açısından son kontrollerinde tekrar değerlendirildi.

Hastaların organ tutulumuna bakıldığında (**Tablo 4.9**) sadece renal tutulum açısından gruplar arasında anlamlı fark görüldü. Polioimmünitesi olan hastalarda

renal tutulum daha nadirdi (%13,8 ve %33,5). Cilt ve eklem tutulumu her üç grupta sık olmakla benzer sıklıkta görülmekteydi. Diğer organ tutulumları daha nadir görülmekteydi.

Hastaların eşlik eden komorbiditelerine bakıldığında poliotoimmünitesi olan grupta HT, hipotiroidi, geçirilmiş tromboz, KBH, SVO öyküleri istatistiksel anlamlı olarak daha sıklıkla (hepsi için $p < 0,05$). Poliotoimmünitesi olmayan SLE hastaları kontrol grubunda; 9 (%5,7) hastada tromboz öyküsü vardı, ancak 12 hafta arayla bakılan AFAS antikorları negatifti. Bu sebeple bu hastalar AFAS olarak değerlendirilemedi. Kontrol grubunda 5 (%3,2) hastada hipotiroidi olmasına rağmen OİTH antikorlarının negatif olması nedeniyle OİTH olarak değerlendirilemedi (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10. Hastaların komorbiditelerin karşılaştırılması

Komorbiditeler	Poliotoimmünite (n=152)	Kontrol grup (n=158)	P
HT, n (%)	42 (%27,6)	27 (%17,1)	0,018
T2DM, n (%)	9 (%5,9)	10 (%6,3)	0,535
HL, n (%)	10 (%6,6)	8 (%5,1)	0,372
AF, n (%)	2 (%1,3)	1 (%0,6)	0,485
KAH, n (%)	9 (%5,9)	9 (%5,7)	0,562
KKY, n (%)	5 (%3,3)	0 (%0,0)	0,027
Astım/KOAH, n (%)	12 (%7,9)	6 (%3,8)	0,097
KBH, n (%)	8 (%5,3)	2 (%1,3)	0,046

AF: atriyal fibrilasyon, KAH: koroner arter hastalığı, KBH: kronik böbrek hastalığı, KKY: kronik kalp yetmezliği, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, HL: hiperlipidemi, HT: hipertansiyon, T2DM: Tip 2 Diyabet Mellitus

Tablo 4.11'de hastaların antikor profil sonuçları özetlenmiştir. Hastaların laboratuvar sonuçları **Tablo 4.12**'de özetlenmiştir. İki yüz doksan yedi hastanın ANA sonucuna ulaşıldı ve hepsi pozitif. Kontrol grubunda kompleman düşüklüğü daha sıklıkla (**124 (%78,5)**), ortanca C3 (**67 (52-94)**), C4 (**12 (8-16)**) kompleman düzeyleri, istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü.

Anti-fosfolipid antikorlar (%**46,7** ve %**22,8**, $p=0,000$) ve SsA/SsB ((%**33,1** ve (%**17,7**), $p=0,001$) ve (%**10,5**) ve (%**5,7**), $p=0,042$) pozitifliği ise poliotoimmünite

grubunda daha sık iken, RNP pozitifliği de kontrol grupta istatistiksel anlamlı olarak daha sıklıkla (%9,9 ve %17,7, p=0,011) saptanmıştır (**Tablo 4.11**).

Toplam 226 hastada daha önce RF bakılmıştı. Polioimmünite grubunda RF pozitifliği daha sıklıkla ((%36,2) ve (%15,5), p=0,000) Anti-CCP antikoru ise sadece 100 hastada bakılmıştı.

Tablo 4.11. Hastaların antikor profilin karşılaştırılması

Antikorlar	Polioimmünite (n=152)	Kontrol grup (n=158)	P
ANA, n (%)	149 (%98,0)	148 (%93,7)	0,125
Anti dsDNA, n (%)	108 (%71,1)	100 (%63,3)	0,091
Kompleman düşüklüğü, n (%)	95 (%62,5)	124 (%78,5)	0,001
C3, Ortanca (25-75)	78 (61-107)	67 (52-94)	0,002
C4, Ortanca (25-75)	14 (10-20)	12 (8-16)	0,029
ApL, n (%)	71 (%46,7)	36 (%22,8)	0,000
SsA, n (%)	50 (%33,1)	28 (%17,7)	0,001
SsB, n (%)	16 (%10,5)	9 (%5,7)	0,042
Anti-Sm, n (%)	8 (%5,3)	12 (%7,6)	0,065
RNP, n (%)	15 (%9,9)	27 (%17,1)	0,011
RF, n (%)	42 (%36,2)	17 (%15,5)	0,000
CCP, n (%)	9 (%14,5)	7 (%18,4)	0,018
Scl-70, n (%)	6 (%3,9)	4 (%2,5)	0,091

Her iki grup hastaların tanı aldıkları zamandan son poliklinik kontrol tarihine kadar aldıkları tüm tedaviler **Tablo 4.12'de** özetlenmiştir. Polioimmünite grup hastaların daha az mikofenolat mofenil kullandığı ((%20,4) ve (%29,1), p=0,050) ve daha sık antikoagulan (24 (%15,8) ve 4 (%2,5), p=0,000) ve antiagregan (78 (%51,3) ve 63 (%39,9), p=0,028) kullandığı görüldü. Diğer tedaviler açısından iki grup arasında anlamlı fark görülmedi.

Tablo 4.12. Hastaların aldıkları tedavilerinin karşılaştırılması

Tedavi	Poliotoimmünite (n=152)	Kontrol grup (n=158)	P
İndüksiyon, n (%)	34 (%22,4)	43 (%27,2)	0,196
Pulse steroid, n (%)	30 (%19,7)	38 (%24,1)	0,218
Siklofosfamid indüksiyon, n (%)	18 (%11,8)	30 (%19,0)	0,056
İdame steroid, n (%)	130 (%85,5)	129 (%81,6)	0,221
İdame immüsupresif, n (%)	78 (%51,3)	79 (%50,0)	0,453
Ritüksimab idame, n (%)	17 (%11,2)	13 (%8,2)	0,246
Mikofenolat mofenil idame, n (%)	31 (%20,4)	46 (%29,1)	0,050
Azatioprin idame, n (%)	66 (%43,4)	54 (%34,2)	0,060
Metotreksat, n (%)	17 (%11,3)	10 (%6,3)	0,091
İVİG, n (%)	14 (%9,2)	11 (%7,0)	0,302
Asetilsalesilik asit, n (%)	78 (%51,3)	63 (%39,9)	0,028
Antikoagulasyon, n (%)	24 (%15,8)	4 (%2,5)	0,000

Overt poliotoimmünitesi olan hastalarda SLE tanısı ile ikinci otoimmün hastalık arasında tanı alma zamanları karşılaştırıldı. 45 (%30,2) hasta diğer otoimmün hastalık tanısını SLE tanısından önce, 52 hasta (%34,9) her iki tanıyı aynı zamanda, 52 (%34,9) hasta ise SLE tanısından sonra almıştı (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.13. SLE ile diğer otoimmünitelerin arasında zaman farkı (yıl)

Overt poliotoimmünite var (n=152)		P value
SLE tanısından önce	45 (%30,2)	0,658
SLE tanısıyla aynı zaman	52 (%34,9)	
SLE tanısından sonra	52 (%34,9)	

3 hastada tanı tarihi belli değildi

Hastaların çok değişkenli analizi **Tablo 4.14'de** gösterilmiştir. Çok değişkenli analizlere göre, poliotoimmünite için prediktif faktörler hipotiroidi (OR: 8,6 (CI: 3,1-24,1) p=0,000), tromboz öyküsü (OR: 6,6 (CI: 2,7-16,0) p=0,000), aPL pozitifliği (OR: 3,8 (CI: 2,0-7,3) p=0,000), aile öyküsü (OR: 2,5 (CI: 1,4-4,5) p=0,002), mukozal kuruluk (OR: 2,2 (CI: 1,2-3,9) p=0,010) ve HT (OR: 2,0 (CI: 1,0-3,9) p=0,049) idi.

Tablo 4.14. Poliotoimmünitesi olan hastalarda regresyon analizi

Variables	Multivariate analyses (initial model)			Multivariate analyses (final model)		
	Adjusted OR	95% CI	P value	Adjusted OR	95% CI	P value
Aile öyküsü	2,6	1,4-4,8	0,002	2,5	1,4-4,5	0,002
Tromboz	6,7	2,6-16,9	0,000	6,6	2,7-16,0	0,000
Hipotiroidi	8,9	3,1-25,3	0,000	8,6	3,1-24,1	0,000
Mukozal kuruluk	1,9	1,0-3,7	0,040	2,2	1,2-3,9	0,010
Renal tutulum	0,29	0,1-0,7	0,003	0,3	0,1-0,6	0,000
Hipertansiyon	1,7	0,8-3,5	0,166	2,0	1,0-3,9	0,049
Hipokomplementemi	0,6	0,3-1,1	0,080	0,5	0,3-1,0	0,049
apL pozitifliği	3,9	2,0-7,8	0,000	3,8	2,0-7,3	0,000
Kadın cinsiyet	1,2	0,5-3,2	0,717			
Ortalama yaş	1,0	0,9-1,1	0,151			
RNP	0,5	0,3-1,0	0,063			
Tanı yaşı	1,0	0,9-1,0	0,406			
SsA	1,7	0,8-3,8	0,155			

Tablo 4.15. Renal tutulum ile otoantikolar arasında ilişki

Antikorlar	Renal tutulum var (n=74)	Renal tutulum var (n=236)	P
ANA, n (%)	70 (%94,6)	227 (%96,2)	0,658
Anti dsDNA, n (%)	62 (%83,8)	146 (%61,9)	0,000
Kompleman düşüklüğü, n (%)	69 (%93,2)	150 (%63,6)	0,000
ApL, n (%)	33 (%44,6)	74 (%31,4)	0,027
SsA, n (%)	13 (%20,6)	63 (%28,6)	0,134
SsB, n (%)	2 (%2,7)	23 (%9,7)	0,021
Anti-Sm, n (%)	9 (%12,2)	11 (%4,7)	0,005
RNP, n (%)	17 (%23,0)	25 (%10,6)	0,001
RF, n (%)	5 (%11,4)	54 (%29,7)	0,013

Renal tutulumu ile otoantikolar arasında ilişkiye bakıldığında ise, renal tutulumu olan hastalarda Anti dsDNA pozitifliği, kompleman düşüklüğü, apL, Anti-Sm ve RNP pozitifliği daha sık görülmekteydi (**Tablo 4.15**).

5. TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında değerlendirilmeye alınan 310 SLE tanılı hasta arasında 152 (%49,0) hastada klinik polioimmünitesi saptanmıştı. Poliimmünitesi olan SLE hastalarına en sık eşlik eden otoimmün hastalıklar sırasıyla AFAS (%36,2), OİTH (%23,7), SS (%23,7) ve RA (%9,9) idi. Çalışmamızda aynı zamanda üç ve daha fazla otoimmün hastalığın birlikteliği olarak tanımlanan ÇOS sıklığı %13,5 görülmüştür. Poliimmünitesi olan SLE hastaları daha yaşlıydı, ailede otoimmün hastalık öyküsü daha sıklıkla ve son kontrollerinde SLE hastalık aktiviteleri daha yüksekti. Poliimmünitesi olan SLE hastalarında renal tutulum daha azdı ve SLE hasar indeksleri polioimmünitesi olmayan grupla benzerdi.

Ordenez-Canizares ve arkadaşları tarafından İspanya’da yapılan bir çalışmada 105 SLE ve 109 RA hastası değerlendirilmiştir. SLE tanılı hastalarının %41’de polioimmünite saptanarak, en sık görülen ikinci otoimmün hastalık SS, AFAS ve Hashimoto tiroiditi idi ve bu bizim çalışmamızla benzerdi. Buna karşın RA hastalarında bu oran daha düşüktü (%13,8), RA’de en sık görülen otoimmün hastalık ise SS, OİTH ve psöriazis idi (75). Yine İspanya’da Mena-Vazquez ve arkadaşları tarafından yapılan çoklu merkezli bir RELESSER çalışmasında 3679 SLE hasta değerlendirilerek polioimmünite sıklığının yüksek olduğunu belirtmiştir, ancak çalışmalarında hastaların sadece %13,6’sında polioimmünite saptanmıştır. Bunun sebebi SS ve AFAS’ın ayrı OH’lar olarak değil, lupusa sekonder bir durum olarak değerlendirilmesinden kaynaklandı. En sık ikinci OH, OİTH (%7,9) ve diğer otoimmün hastalıklar (%6,2), sekonder SS (%14,1), sekonder AFAS (%13,7) görülmüştür (68). Rojas-Villarraga ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında 335 SLE hastası değerlendirilerek %41’inde en az bir otoimmün hastalık olduğu ve en sık olarak OİTH (%18), AFAS (%14) ve SS (%14) oldukları belirtilmiştir (62). Lockshin ve arkadaşları tarafından 2015 yılında ABD’de The Barbara Volcker Center for Women and Rheumatic Disease (BVC) merkezinde yapılan çalışmada SLE, RA, SS ve/veya AFAS tanıları olan 3887 hasta değerlendirilmiş. SLE’li %38 hastada, RA’lı %30 hastada, SS’li %52 ve AFAS’lı %43 hastada ikinci otoimmün hastalık belirlenmiştir (83).

Antifosfolipid antikor sendromu sınıflandırma kriterlerinin güncellenmesinde uluslararası uzlaşma beyanında bu kategorideki hastalar arasında aPL antikorlarının klinik sonuçlarında hiçbir fark bulunmadığından, "sekonder" AFAS teriminin kullanılmasına karşı tavsiyede bulunulmuştur. Hastaları "primer" ve "sekonder" AFAS'a göre ayırımı yerine, SLE'nin (veya diğer otoimmün hastalıkların) birlikteliğini belirtmenin sınıflandırma için daha avantajlı olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır (84). Franko ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 376 SLE hastasında AFAS sıklığı değerlendirilmiş. Hastaların %54'ünde aPL otoantikorları pozitifken sadece %9,3 hasta AFAS kriterlerini karşılamaktaydı. APS-SLE'li 35 hastanın %51,4'ünde geçirilmiş tromboembolik olay, %40'ında gebelik kaybı ve %8,5'inde her ikisi vardı. Bu hastalarda kardiyoaskuler hastalık (AOR 3.38, 95% CI 1.11–10.96, p = 0.035), akciğer tutulumu (AOR 5.06, 95% CI 1.56– 16.74, p=0.007) ve RF pozitifliği (AOR 4.68, 95%IC 1.63–14.98, p=0.006) AFAS-SLE birlikteliği ile ilişkili bulunmuştur (85). Rojas-Villarraga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında %14 hastalarda AFAS mevcuttu (62). Ordonez-Canizares ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında ise AFAS %30,2 sıklığında gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda tüm SLE hastalarında 107 (%34,5) hastada aPL pozitifliği vardı ve bunlardan %17,7'sinde klinik AFAS mevcuttu. Bu hastaların 16'sında (%30,2) gebelik komplikasyonları vardı, 30 hastada (%56,6) tromboz öyküsü mevcuttu, 7 (%13,2) hastada ise hem tromboz hem gebelik komplikasyonları vardı.

Otoimmün tiroid hastalığı, SS ve SLE otoimmün şaperonlar olarak bilinmektedir (75). Otoimmün tiroid hastalığı'nın SLE ve RA hastalarında %24 sıklıkta görüldüğü gösterilmiştir (86). Bizim çalışmamızda OİTH sıklığı %23,7 idi. Otoimmün tiroid hastalığı'nın diğer otoimmün hastalıkları ile ilişkisinin olası açıklamaları arasında; a) antitiroid antikorların immünomodülatör etkileri, b) tiroid ve hastalık-spesifik epitoplara arasında moleküler taklit, c) antitiroid otoimmünite ile otoimmün hastalık arasında genetik bağlantı yer almaktadır (87). Tüm bu bilgiler, OİTH'nin otoimmünite bağlamında önemli olduğunu ve başka otoimmün hastalık şüphesi olduğunda taranmasının önemini göstermektedir (2).

Sjögren sendromu'nun da birçok otoimmün hastalıklarla birlikteliği gösterilmiştir. Örnek olarak Columbia'da 410 SS hasta üzerinde yapılan çalışmada

%32,6 sıklıkta polioimmünite gösterilmiştir. En sık eşlik eden hastalıklar OİTH (%21,5), RA (%8,3), SLE (%7,6) ve İBH (%0,7) idi (88). Çalışmamızda SS OİTH ile benzer sıklıkta görülmekteydi (%23,7). Yapılan birçok çalışmada SLE ve SS birlikteliği %6.5-31 oranında değişken sıklıkta bildirilmiştir (81-85, 89). Santos ve ark. tarafından 1990-2020 arasında takip edilen 453 SLE hastasının %11'inde SS görülmüştür. SLE hastalarına kıyasla, SLE-SS grup hasta grubu daha yaşlıydı ve daha uzun bir hastalık seyrine sahipti. Sicca sendromu, oral ülserler, pulmoner tutulum ve periferik nöropati daha sık, Anti-SSA, anti-SSB, RF ve total IgG, SLE-SS grubunda daha yüksekken böbrek hastalığı, anti-dsDNA, anti-Sm antikor pozitifliği ve hipokomplementemi daha nadirdi (85). Pan ve arkadaşları tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada 542 SLE hastası araştırılarak, bunların %6.5'de eşlik eden SS saptamışlar ve SLE-SS hastaların daha ileri yaşta olup, Anti-SSA, anti-SSB, anti-dsDNA daha sıkken, renal tutulum daha nadir görülmekteydi (83). Bizim çalışmamızda SLE-SS olan hastaların ortalama yaşı SS olmayan hastalara kıyasla daha ileri bulunmuştu ve bu literatür verileriyle uyumluydu.

Çalışmamızda aynı zamanda üç ve daha fazla otoimmün hastalığın birlikteliği olarak tanımlanan ÇOS sıklığı %13,5 görülmüştür. Rojas-Villarraga ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise bu oran daha düşüktü (%5,1) (62). Ordonez-Canizares ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise SLE hastaların %9'unda ÇOS saptanmıştır. Aynı çalışmada RA hastalarında bu oran %1'dir (76). Pediyatrik hasta grubunda ise ÇOS oranı çok daha düşük bulunmuştur (77). Çalışmamıza katılan 273 kadın hastanın %14,3'de ve 37 erkek hastanın %8.1'de ÇOS mevcuttu, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,303$). RELESSER çalışmasında ise ÇOS hastaların %1.4 de saptanmıştı ve %100'ünü kadınlar oluşturmaktaydı (68). Overlap sendromu olarak tanımlanan SLE ve RA/ScL/DM/PM/SS birlikteliği çalışmamızda kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekteydi (54 (%19,8) ve 2 (%5,4), $p=0,033$).

Daha önce yapılan çalışmalarda kadın cinsiyetinin polioimmünite için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (2, 62, 68, 76). Pediyatrik grup hastalarda ise cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır (77). Bizim çalışmamızda polioimmünite grubunda hastaların %90,1'i ve kontrol grup hastaların %86,1'ni kadınlar

oluşturmaktaydı. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,271$).

Çalışmamızda polioimmünitesi olan hastaların kontrol grubuna göre daha ileri yaşta olduğu görüldü ($45,21 \pm 14,21$) ve $40,84 (\pm 14,26)$. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer şekilde polioimmünitenin ileri yaşta daha sık olduğu ve ileri yaşın bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (68, 76, 78). Bunun muhtemel sebebi hastaların otoimmünitesinin ilerlemesini sağlayan yeni genetik ve çevresel etkileşimlere yatkın olduğu bir dönem veya yaşlanma sonucunda immüntoleransın başarısız olması olabilir (76).

Çalışmamızda polioimmünitesi olan hastaların aynı zamanda daha ileri yaşta SLE tanısını aldığı görüldü ($33,26 (\pm 13,89)$ ve $28,98 (13,92)$, $p=0,007$). Pediatrik, yetişkin ve yaşlı hasta grupları arasında otoimmün hastalıkların epidemiyolojisi ve klinik seyrinde farklılıklar vardır. Pediatrik hastalarda SLE ile birlikte en sık görülen OH'ların; APS (%59.7), HT (%14.9) ve SS (%7.5) olduğu görülmüştür (61). Setoue ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çoklu merkezli çalışmada, 1463 çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastası incelenerek %9,8'de semptomatik polioimmünite saptanmıştır ve en sık ikinci OH, Hashimoto tiroiditi (%29), AFAS (%29), OİH (%18) ve T1DM (%15,9) idi. Çoklu otoimmün sendrom, hastaların %0,7'sinde saptanmıştır (77). Erişkin grup hastalarla kıyaslandığında pediatrik hastalarda polioimmünitenin daha az sıklıkta görülmesi de yaşla birlikte polioimmünite riskinin arttığını desteklemektedir. Hastalık süresi açısından çalışmamızda iki grup arasında anlamlı fark görülmedi ($149,35 (\pm 97,91)$ ve $147,51 (\pm 97,18)$, $p=0,869$).

Mena-Vazquez ve arkadaşları tarafından yapılan RELESSER çalışmasında polioimmünite hastalarında en sık klinik bulgular eklem tutulumu, cilt bulguları ve Raynaud fenomeni idi. Ve polioimmünitesi olan hastalarda fotosensitivite, malar rash, proteinüri ve böbrek tutulumu daha nadirken, Jaccoud artropatisi, İAH, PAH, Raynaud fenomeni ve sekonder SS daha sık görülmekteydi (68). Bizim çalışmamızda da eklem, cilt tutulumu, Raynaud fenomeni her iki grupta en sık görülen klinik belirti ve bulguları. Mukozal kuruluk şikayetleri polioimmünite grubunda anlamlı şekilde daha sıklıkla ($72 (\%47,4)$ ve $40 (\%25,3)$, $p=0,000$). Çalışmamıza katılan toplam 310 hastadan 49'da minör tükürük bezi biyopsisi daha önce yapılmıştı. Biyopsisi olmayan

ancak ağız veya göz kuruluk şikayeti olan 13 hastaya daha çalışma sürecinde biyopsi yapıldı. Bunların 7'sinde SS tanısı konuldu. Ancak hastaların bir kısmı minör tükürük biyopsisini kabul etmedi. Bu nedenle bu hastalarda SS tanısı ekarte edilemedi. Bunun dışında oral ülser şikayetleri de polioimmün hastalarda daha sık görüldü (56 (%36,8) ve 44 (%27,8), $p=0,058$).

RELESSER çalışmasında polioimmünitenin anti-Ro/SsA, anti-La/SsB, anti-RNP antikoru ile ilişkili olduğunu, apL antikoru ise gruplar arasında anlamlı fark olmadığını gösterilmiştir (68). Setoue ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında çocukluk çağı başlangıçlı SLE'de apL antikoru polioimmün hastalarda daha çok görüldüğü saptamıştır (%29 ve %15, $p=0,0001$) (77). Bizim çalışmamızda ise apL antikoru polioimmünite grubunda kontrol grubuna göre daha fazla görülmüştür (71 (%46,7) ve 36 (%22,8), $p=0,000$). Benzer şekilde anti-Ro/SsA (50 (%33,1) ve 28 (%17,7), $p=0,001$), anti-La/SsB (16 (%10,5) ve 9 (%5,7), $p=0,042$) antikoru da polioimmünite grubunda daha sık saptanmıştır. Anti-RNP antikoru (15 (%9,9) ve 27 (%17,1), $p=0,011$) ve kompleman düşüklüğü (95 (%62,5) ve 124 (%78,5), $p=0,001$) kontrol grubunda daha fazlaydı. Ortanca C3 ve C4 kompleman düzeyleri kontrol gruplarında daha düşüktü.

Hastalığa özgü otoantikora ek olarak, klinik olarak tanımlanmış ve sınıflandırılmış bir otoimmün hastalığı olan hastalar, başka bir hastalıkla ilişkili otoantikoru gösterebilir. Bu fenomen Latent polioimmünite olarak adlandırılmıştır. Örneğin, SLE hastalarında tipik olarak RA ile ilişkili RF ve/veya anti-siklik sitriline peptid (CCP) otoantikoru sergilenebilir (1, 90). Bizim çalışmamızda toplam bakılan 226 hastadan 42 (%36,2) polioimmün ve 17 (%15,5) non-polioimmün hastalarda RF pozitifliği vardı. Anti-CCP antikoru ise sadece 100 hastada bakılmıştı. 9 (%14,5) polioimmün ve 7 (%18,4) non-polioimmün hastada pozitifliği. Latent polioimmünitesi olan hastaların ileri zamanda aşık polioimmünite geliştirebileceklerine dair varsayımlar mevcut. Latent'ten aşık polioimmüniteye geçişte, otoantikoru patojenitesi (yani afinite, izotip değiştirme, glikosilasyon, seviyelerde yükselme, epitop yayılması), üçüncül lenfoid yapılar, çevresel faktörler, hastanın hem epigenetik hem de genetik özellikleri dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir (1).

James ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada SLE ve RA tanıılı hastalarda ve onların birinci derece akrabalarında latent otoimmüniteyi değerlendirilmiş. SLE hastalarında ve onların birinci derece akrabalarında latent otoimmünite sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (90). Bunlarda ilerleyen zamanda klinik bir hastalık gelişebileceğini düşünülmüştür. Rojas-Villarraga ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında aile öyküsünün poliotoimmünite için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (62). Buna karşın RELESSER çalışmasında poliotoimmünite olan ve olmayan hastalarda aile öyküsü açısından fark gösterilmemiş. Çalışmamızda aile öyküsünün poliotoimmünite ile anlamlı derecede ilişkili olduğu görüldü. Poliotoimmünitesi olan hastaların 68 (%44,7) de pozitif aile öyküsü varken, Kontrol grubunda 49 (%31,2) mevcuttu ($p=0,014$).

RELESSER çalışmasında sigara kullanım sıklığı iki grup arasında farklılık göstermemiştir (68). Somers ve arkadaşlarının RA, OİTH, MS ve T1DM hastaları üzerinde yaptıkları büyük bir çalışmada yine sigara kullanımı ve ek otoimmünite arasında bir ilişki saptamamış (73). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde iki grup arasında istatistik olarak anlamlı fark yoktu.

Obeziteye gelince ise bizim çalışmamızda poliotoimmün hastaların %25,4'de ve kontrol hastaların %16,9'da obezite mevcuttu: ancak istatistik olarak anlamlı değildi ($p=0,074$). Ordonez-Canizares ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SLE hastalarında poliotoimmünite ve obezite arasında bir ilişki belirtilmemiş, ancak RA hastalarında obezite bağımsız olarak poliotoimmünite ile ilişkiliydi. Obezitenin poliotoimmünite ile ilişkisinde kesin mekanizma bilinmemekle beraber, adipoz dokudan salınan sitokinler arasında - TNF- α ve İL 6, RA patogeneğinde en sık yer alması RA'da obezitenin SLE'den daha sık oluşunu açıklayabilir (76).

Çalışmamızda tüm hastaların son kontrollerinde bakılan SLEDAİ-2K hastalık aktivite skorları değerlendirildiğinde poliotoimmünite grubunda ortanca SLEDAİ 4 (0-6), kontrol grubunda ise 2 (0-4) olarak bulunmuştur ($p=0,006$). Ancak SLİCC hasar indeksinde anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın Setoue ve arkadaşları pediatrik başlangıçlı SLE hastalarında poliotoimmün ve olmayan hastalar arasında SLEDAİ-2K skorlarında fark saptamamıştır, ancak poliotoimmün hastaların ortanca SLİCC hasar indekleri olmayanlara göre daha düşük görülmüştür (6 (4-11 ve 6 (4-13), $p=0,039$).

Organ tutulumuna bakıldığında çalışmamızda poliotoimmünite hastalarında renal tutulum daha az sıklıkta görülmekteydi (21 (%13,8) ve 53 (%33,5), $p=0,000$). Diğer organ tutulumlarında anlamlı fark saptanmadı. RELESSER çalışmasında böbrek tutulumu ve proteinüri poliotoimmün hastalarda daha nadir görülmekteydi (68). Benzer şekilde Setoue ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada pediatrik grup hastalarında böbrek tutulumunun poliotoimmün hastalarda anlamlı derecede düşük olduğunu gösterilmiştir (%35 ve %44, $p=0,038$) (77).

RELESSER çalışmasında poliotoimmüniteye sahip olan hastaların antimalaryal ilaç alma oranının %50 daha az olduğunu göstermiştir. Jaccoud artropati gibi belirtilere antimalaryal ilaçların daha az etkili olması sebebiyle bu hastalarda daha az tercih edildiği belirtilmiştir. Çoklu değişkenli analiz poliotoimmün hastalarda antimalaryal ilaçların %50 daha az kullanıldığını göstermiştir. Bu sebeple antimalaryal ilaçların poliotoimmünite için koruyucu olduğu düşünülmektedir (68). Bizim çalışmamızda ise her iki grupta hastaların %90'dan fazlası hidroklorokin kullanmaktaydı. Poliotoimmünite olan hastaların daha az mikofenolat mofenil, daha sık asetilsalisilik asit ve antikoagulan kullandığı görüldü.

Çalışmamızda hastaların komorbiditeleri değerlendirildiğinde poliotoimmünite hastalarında HT'nun daha sık olduğu saptanmıştır (42 (%27,6) ve 27 (%17,1), $p=0,018$). Yapılan birçok çalışmamalarda otoimmünite ile HT gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir. Böbreklerde, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu, artan renal anjiyotenzin II aktivitesi ve aldosteron düzeyi içeren bir inflammatuvar cevaba yol açar. Aldosteron ise, immün hücreleri tarafından vasküler infiltrasyonu, reaktif oksidatif stres, proinflammatuvar sitokin üretimini, CD4+ T-hücre aktivasyonunu ve TH17 polarizasyonunu uyarır. Bu etkiler, aldosteronun otoimmünitenin başlamasına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan birçok çalışmada immün sistem disfonksiyonunun HT gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (91, 92). Angiotensin II, tuz retansiyonu ve aldosteron gibi prohipertansif faktörleri HT'nu daha fazla tetikleyen veya şiddetlendiren doğuştan immün sistemini aktive eder (93).

Hipotiroidi ve tromboz öyküsünün poliotoimmünite grubunda daha sık görülmesinin sebebi bu grupta OİTH ve AFAS'ın olmasından kaynaklıydı.

Çalışmamızda yapılan çok değişkenli analize göre ailede otoimmün hastalıkların olması poliotoimmünite riskini 2.5 kat arttırmaktadır (OR: 2.5 CI: 1,4-4,5, p=0,002). En fazla prediktif faktör olarak ise tromboz öyküsü (OR: 6,6 CI: 2,7-16,0, p=0,000) ve hipotiroidi (OR: 8,6 CI: 3,1-24,1, p=0,000) olarak görülmektedir. apL pozitifliği (OR: 3,8 CI: 2,0-7,3, p=0,000) ve HT (OR: 2,0, CI: 1,0-3,9, p=0,049) da önemli risk faktörü olduğu görüldü. Hipokomplementemi olan hastalarda ise poliotoimmünitenin %50 daha az olduğu, renal tutulumu olan hastalarda poliotoimmünitenin %30 daha az olduğu görülmüştür. Kadın cinsiyet ve ileri yaşın daha önce yapılan çalışmalara karşın bizim çalışmamızda poliotoimmünite açısından risk faktörü olmadığı saptandı. Anti-RNP antikoru ise poliotoimmün hastalarda daha nadir görülmekteydi.

Ordoñez-Cañizares ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada SLE hastalarında poliotoimmünite için risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, ileri yaş, Anti-RNP antikoru ve Jaccoud artropatisi gösterilmiştir (76). RELESSER çalışmasında benzer şekilde kadın cinsiyet, Raynaud fenomeni, İAH, Anti-RNP antikoru, Anti-Ro/Anti-La antikorlarının ve Jaccoud artropatisinin poliotoimmünite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif olmasıydı, hastaların ek otoimmün hastalıkların bilgileri çoğunlukla retrospektif alınmıştı. Mukozal kuruluk şikayetleri olan hastaların bir kısmı minör tükürük bezi biyopsisini kabul etmemiştir. Bu sebepten SS tanısı daha çok olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hacettepe Üniversitesi Romatoloji bilim dalında Aralık 2021 ve Ağustos 2022 arasında 310 SLE hastanın girişi yapılmıştır. Bunların 152'sinde (%49,0) en az bir ek otoimmün hastalık mevcuttu. Bizim çalışmamız literatür verileriyle birlikte SLE hastalığının bir otoimmün şaperon olduğunu göstermektedir.
2. SLE ile en sık görülen otoimmün hastalıklar sırasıyla AFAS, OİTH ve SS idi. Daha önce farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda da bu hastalıkların erişkin başlangıçlı SLE ile en sık görüldüğü belirtilmiştir. Bu sebepten SLE tanısı ile izlenen, özellikle 30-50 yaş hastalarda mukozal kuruluk şikayetlerinin gelişmesi durumunda eşlik eden SS olabileceği akılda tutulmalıdır. Otoimmün tiroid hastalığı da bir otoimmün şaperon olması ve SLE gibi otoimmün hastalıklarla sık görülebilmesi nedeniyle, hastalarda hipo- ve hipertiroidi klinik bulgularının sorgulanmasının ve gerekirse tiroid testlerinin yapılmasının önemini vurgulamaktadır.
3. Overlap sendromu kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülebilmektedir. SLE hastalarında ÇOS sık görülebileceği de unutulmamalıdır. Buna benzer şekilde kadınlarda 2'den fazla otoimmün hastalık (ÇOS) da daha sık görülür.
4. Çalışmamızda polioimmünitesi olan hastaların pozitif aile öyküleri'nin fazla olduğu saptanmıştır. Bu durum literatürle uyumludur. Bizim çalışmamızda pozitif aile öyküsü olan hastaların polioimmünite riski'nin 2,5 kat artmış olduğu görüldü. SLE hastalarının ailelerinde SLE dışında farklı otoimmün hastalıklar görülebilmektedir. Bu açıdan hastalar ve yakınlarının bilgilendirilmesi erken tanı konulması, erken tedavi başlanması ve prognoz açısından oldukça büyük önem taşımaktadır.
5. Kadınlar hem polioimmünitesi olan hem olmayan SLE hastaların çoğunu temsil etmektedir. Ancak bizim çalışmamızda kadın cinsiyet ile polioimmünite arasında bir ilişki saptanmamıştır ve kadın cinsiyetinin bir risk faktörü olmadığı görülmüştür. Bunun muhtemel sebebi çalışmamızda

erkek hasta sayısının kadınlara kıyasla çok daha az olmasından kaynaklanmaktadır.

6. Polioimmünitesi olan hastaların son kontrollerinde bakılan hastalık aktivitesini gösteren SLEDAI-2K skoru daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu da polioimmünitenin hastalık aktivitesine olumsuz etki gösterdiğini düşündürmektedir. Ancak organ hasarını gösteren SLICC/ACR indeksinde fark görülmemiştir. SLICC/ACR indeksi sadece ana hastalığa dayanarak organ hasarı ve mortalite riskini değerlendiren bir indekstir. Ancak diğer otoimmün hastalıkların mortalite ve prognoza olan etkisini değerlendirmemektedir. Bu sebepten polioimmün hastaların SLICC/ACR organ hasar indeksi daha düşük görülebilir.
7. Çalışmamızda polioimmün hastalarda renal tutulumunun daha az görüldüğü saptanmıştır. Diğer organ tutulumları arasında ise fark saptanmadı. Literatür’de de benzer şekilde polioimmün hastalarda renal tutulumunun ve proteinüri sıklığının daha nadir görüldüğü gösterilmiştir. Bu bazı otoantikörlerin renal tutulum açısından koruyucu olabileceğini akla getirmektedir. Bu açıdan daha ileri araştırmaların yapılması gerekebilir.
8. Hastaların sitopeni sıklığında bir fark saptanmadı, ancak polioimmün hastalarda ESR daha yüksekken, CRP değerleri daha düşük görülmüştü. Anti-RNP antikor pozitifliği de polioimmünitesi olmayan hastalarda daha sık görülür. Buna farklı olarak aPL pozitifliği polioimmün hastalarda anlamlı derecede daha sıktır ve pozitifliği 3.8 kat polioimmünite gelişme riskini arttırmaktadır. Polioimmün hastalarda kompleman düşüklüğü %50 daha az görülebilmektedir ve ortanca kompleman düzeyleri daha yüksek bulunur.
9. Hipertansiyonun otoimmünite ile ilişkisi birçok çalışmada tartışılmıştı, ancak mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda bir’den fazla otoimmün hastalığı olan hastalarda HT’nun daha sık görülmesi de otoimmün hastalıkların HT ile ilişkisini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Molano-Gonzalez N, Rojas M, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Rodriguez Y, et al. Cluster analysis of autoimmune rheumatic diseases based on autoantibodies. New insights for polyautoimmunity. *J Autoimmun.* 2019;98:24-32.
2. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya JM. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:254319.
3. Matusiewicz A, Strozynska-Byrska J, Olesinska M. Polyautoimmunity in rheumatological conditions. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(3):386-91.
4. Bertsias G CR, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features.. *EULAR textbook of rheumatic diseases.* 2012:476-505.
5. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertsias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):188-205.
6. Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, Tzanakakis M, Adamichou C, Pompieri A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):1992-2000.
7. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002-2004: The Georgia Lupus Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):357-68.
8. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):369-78.
9. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):144-50.

10. Izmirlly PM, Parton H, Wang L, McCune WJ, Lim SS, Drenkard C, et al. Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus in the United States: Estimates From a Meta-Analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):991-6.
11. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. *SLE Disease Activity Index. Lupus.* 1999;8(6):462-5.
12. Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet.* 2013;382(9894):819-31.
13. Goulielmos GN, Zervou MI, Vazgiourakis VM, Ghodke-Puranik Y, Garyfallos A, Niewold TB. The genetics and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) in populations of different ancestry. *Gene.* 2018;668:59-72.
14. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2003;56(7):481-90.
15. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019;96:1-13.
16. Ronnblom L, Pascual V. The innate immune system in SLE: type I interferons and dendritic cells. *Lupus.* 2008;17(5):394-9.
17. Jameson JL FA, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J.. <Harrisons Principles of Internal Medicine 20th Edition.pdf>. 2018;(Vol.1 & Vol.2): McGraw-Hill Education;.
18. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med.* 1991;115(3):178-83.
19. Mockel T, Basta F, Weinmann-Menke J, Schwarting A. B cell activating factor (BAFF): Structure, functions, autoimmunity and clinical implications in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Autoimmun Rev.* 2021;20(2):102736.
20. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive Cutaneous Subsets in the Spectrum of Lupus-Erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1981;4(4):471-5.

21. Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin Manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis*. 1982;8(1):207-18.
22. Ribero S, Sciascia S, Borradori L, Lipsker D. The Cutaneous Spectrum of Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allerg Immu*. 2017;53(3):291-305.
23. Hejazi EZ, Werth VP. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):135-46.
24. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):495-506.
25. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res*. 1995;8(3):137-45.
26. Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(11):820-6.
27. Mok MY, Farewell VT, Isenberg DA. Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: is there a role for antiphospholipid antibodies? *Ann Rheum Dis*. 2000;59(6):462-7.
28. Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):7.
29. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65(2):521-30.
30. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
31. Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, Magder L, Petri M. Anti-C1q antibodies have higher correlation with flares of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus*. 2011;20(12):1267-74.
32. Velo-Garcia A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016;74:139-60.

33. Akca UK, Batu ED, Kisaarslan AP, Poyrazoglu H, Ayaz NA, Sozeri B, et al. Hematological involvement in pediatric systemic lupus erythematosus: A multi-center study. *Lupus*. 2021;30(12):1983-90.
34. Hannah JR, D'Cruz DP. Pulmonary Complications of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(2):227-34.
35. Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(2):249-54.
36. Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(1):51-60.
37. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683-6.
38. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(5):436-41.
39. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):165-75.
40. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2010;16(24):2971-7.
41. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599-608.
42. Carrion-Barbera I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102780.
43. Sato S, Temmoku J, Fujita Y, Yashiro-Furuya M, Matsuoka N, Asano T, et al. Autoantibodies associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the quest for symptom-specific biomarkers. *Fukushima J Med Sci*. 2020;66(1):1-9.
44. Zhang S, Li M, Zhang L, Wang Z, Wang Q, You H, et al. Clinical Features and Outcomes of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus in China. *J Immunol Res*. 2021;2021:1349042.

45. H C. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Hanyang Medical Reviews*. 2016;36(3):1:55-60.
46. Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin Exp Med*. 2018;18(2):135-49.
47. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*. 2021;11(7).
48. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.
49. Thanou A, Jupe E, Purushothaman M, Niewold TB, Munroe ME. Clinical disease activity and flare in SLE: Current concepts and novel biomarkers. *J Autoimmun*. 2021;119:102615.
50. Feld J, Isenberg D. Why and how should we measure disease activity and damage in lupus? *Presse Med*. 2014;43(6 Pt 2):e151-6.
51. Romero-Diaz J, Isenberg D, Ramsey-Goldman R. Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Questionnaire for Population Studies (SLAQ), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S37-46.
52. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
53. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1615-21.

54. Polachek A, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Defining Low Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(7):997-1003.
55. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45.
56. Anaya JM. The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):147.
57. Anaya JM. The autoimmune tautology. A summary of evidence. *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):251-3.
58. Anaya JM. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):423-6.
59. Anaya JM, Rojas-Villarraga A, Garcia-Carrasco M. The autoimmune tautology: from polyautoimmunity and familial autoimmunity to the autoimmune genes. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:297193.
60. Sheehan NJ, Stanton-King K. Polyautoimmunity in a young woman. *Br J Rheumatol*. 1993;32(3):254-6.
61. Malagon C, Gomez MDP, Mosquera C, Vargas C, Gonzalez T, Arango C, et al. Juvenile polyautoimmunity in a rheumatology setting. *Autoimmun Rev*. 2019;18(4):369-81.
62. Rojas-Villarraga A, Toro CE, Espinosa G, Rodriguez-Velosa Y, Duarte-Rey C, Mantilla RD, et al. Factors influencing polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;9(4):229-32.
63. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis at the crossroad of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2013;12(11):1052-7.
64. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology*. 2005;42(5):1194-202.

65. Amerio P, Di Rollo D, Carbone A, Auriemma M, Marra ME, De Remigis P, et al. Polyglandular autoimmune diseases in a dermatological clinical setting: vitiligo-associated autoimmune diseases. *Eur J Dermatol.* 2010;20(3):354-8.
66. Mao ZF, Yang LX, Mo XA, Qin C, Lai YR, He NY, et al. Frequency of autoimmune diseases in myasthenia gravis: a systematic review. *Int J Neurosci.* 2011;121(3):121-9.
67. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med.* 2010;123(2):183 e1-9.
68. Mena-Vazquez N, Fernandez-Nebro A, Pego-Reigosa JM, Galindo M, Melissa-Anzola A, Uriarte-Isacelay E, et al. Hydroxychloroquine is associated with a lower risk of polyautoimmunity: data from the RELESSER Registry. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(8):2043-51.
69. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. 'Overlap' syndromes. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(11):947-8.
70. Humbert P, Dupond JL. [Multiple autoimmune syndromes]. *Ann Med Interne (Paris).* 1988;139(3):159-68.
71. Anaya JM, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Pineda-Tamayo R, Levy RA, Gomez-Puerta J, et al. The multiple autoimmune syndromes. A clue for the autoimmune tautology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43(3):256-64.
72. Lazurova I, Benhatchi K, Rovensky J, Kozakova D, Wagnerova H, Tajtakova M, et al. Autoimmune thyroid disease and autoimmune rheumatic disorders: a two-sided analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:211-6.
73. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? *Am J Epidemiol.* 2009;169(6):749-55.
74. Fernandes JD, Nico MM, Aoki V, Bologna S, Romiti R, Levy-Neto M, et al. Xerostomia in Sjogren's syndrome and lupus erythematosus: a comparative histological and immunofluorescence study of minor salivary glands alterations. *J Cutan Pathol.* 2010;37(4):432-8.

75. Franco JS, Anaya JM. The autoimmune tautology with a focus on antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2014;23(12):1273-5.
76. Ordonez-Canizares MC, Mena-Vazquez N, Redondo-Rodriguez R, Manrique-Arija S, Jimenez-Nunez FG, Urena-Garnica I, et al. Frequency of Polyautoimmunity in Patients With Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(1):e38-e43.
77. Setoue DN, Pitta AC, Fiorot FJ, Nastri MM, Novak GV, Molinari BC, et al. Symptomatic polyautoimmunity at diagnosis of 1463 childhood-onset lupus: A Brazilian multicenter study. *Autoimmun Rev*. 2018;17(8):836-9.
78. Lockshin MD, Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):e000084.
79. Franco JS, Amaya-Amaya J, Molano-Gonzalez N, Caro-Moreno J, Rodriguez-Jimenez M, Acosta-Ampudia Y, et al. Autoimmune thyroid disease in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):943-50.
80. Scofield RH, Bruner GR, Harley JB, Namjou B. Autoimmune thyroid disease is associated with a diagnosis of secondary Sjogren's syndrome in familial systemic lupus. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):410-3.
81. Andonopoulos AP, Skopouli FN, Dimou GS, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1990;17(2):201-4.
82. Grennan DM, Ferguson M, Williamson J, Mavrikakis M, Dick WC, Buchanan WW. Sjogren's syndrome in SLE: Part I. The frequency of the clinical and subclinical features of Sjogren's syndrome in patients with SLE. *N Z Med J*. 1977;86(598):374-6.
83. Pan HF, Ye DQ, Wang Q, Li WX, Zhang N, Li XP, et al. Clinical and laboratory profiles of systemic lupus erythematosus associated with Sjogren syndrome in China: a study of 542 patients. *Clin Rheumatol*. 2008;27(3):339-43.
84. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, et al. Sjogren's syndrome associated with systemic lupus

- erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(3):882-91.
85. Sieiro Santos C, Moriano Morales C, Alvarez Castro C, Diez Alvarez E. Polyautoimmunity in systemic lupus erythematosus: secondary Sjogren syndrome. *Z Rheumatol.* 2021.
86. Lazurova I, Benhatchi K. Autoimmune thyroid diseases and nonorganspecific autoimmunity. *Pol Arch Med Wewn.* 2012;122 Suppl 1:55-9.
87. M. Szyper-Kravitz IM, and Y. Shoenfeld. "Coexistence of thyroid autoimmunity with other autoimmune diseases: friend or foe? Additional aspects on the mosaic of autoimmunity,". *Autoimmunity.* 2005;vol. 38.
88. Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Mantilla RD, Rodriguez-Rodriguez A, Cardenas-Roldan J, Pineda-Tamayo R, et al. Sjogren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun.* 2012;39(3):199-205.
89. Grennan DM, Ferguson M, Ghobarey AE, Williamson J, Dick WC, Buchanan WW. Sjogren's syndrome in SLE: Part 2. An examination of the clinical significance of Sjogren's syndrome by comparison of its frequency in typical and atypical forms of SLE, overlap syndromes and scleroderma. *N Z Med J.* 1977;86(598):376-9.
90. James JA, Chen H, Young KA, Bemis EA, Seifert J, Bourn RL, et al. Latent autoimmunity across disease-specific boundaries in at-risk first-degree relatives of SLE and RA patients. *EBioMedicine.* 2019;42:76-85.
91. Rodriguez-Iturbe B. Autoimmunity in the Pathogenesis of Hypertension. *Hypertension.* 2016;67(3):477-83.
92. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Lanaspá MA, Johnson RJ. Autoimmunity in the pathogenesis of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(1):56-62.
93. Wenzel U, Turner JE, Krebs C, Kurts C, Harrison DG, Ehmke H. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):677-86.

8. EKLER

Ek-1: Veri Toplama Formu

Ad-soyad:	Dosya no:	Telefon:	Tarih:
Cinsiyet <input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek	Doğum tarihi:	Boy Kilo	<input type="checkbox"/> Evli <input type="checkbox"/> Bekar <input type="checkbox"/> Dul
Eğitim Durumu <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Okur-Yazar <input type="checkbox"/> İlköğretim <input type="checkbox"/> Lise <input type="checkbox"/> Üniversite			
Meslek <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Ev hanımı <input type="checkbox"/> Emekli <input type="checkbox"/> İşçi <input type="checkbox"/> Memur <input type="checkbox"/> Serbest <input type="checkbox"/> Öğrenci <input type="checkbox"/>			
Sigara <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Hiç içmemiş <input type="checkbox"/> İçip bırakmış <input type="checkbox"/> Halen içiyor..... paket/yıl			
Alkol <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Hiç içmemiş <input type="checkbox"/> İçip bırakmış <input type="checkbox"/> Halen içiyor			
Komorbidite/Tanı Tarihi <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> DM	<input type="checkbox"/> KOAH	
	<input type="checkbox"/> HT	<input type="checkbox"/> KBH	
	<input type="checkbox"/> AF	<input type="checkbox"/> SVO	
	<input type="checkbox"/> KAH	<input type="checkbox"/> TROMBOZ ÖYKÜSÜ	
	<input type="checkbox"/> KKY	<input type="checkbox"/> HİPOTİROİDİ	
	<input type="checkbox"/> ASTİM	<input type="checkbox"/> PERİFERİK ARTER HASTALIĞI	
	<input type="checkbox"/> Diğer.....		
Tanı: <input type="checkbox"/> SLE	Tanı tarihi:		
Diğer bağ doku/overlap/otoimmün: <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Sjögren	<input type="checkbox"/> RA	
	<input type="checkbox"/> Miyozit	<input type="checkbox"/> SpA	
	<input type="checkbox"/> Sistemik sklerozis	<input type="checkbox"/> FMF	
	<input type="checkbox"/> Undif bağ doku	<input type="checkbox"/> Vaskülit	
	<input type="checkbox"/> MCDT	<input type="checkbox"/> Diğer.....	
Ailede romatizmal/otoimmün hastalık öyküsü <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var Belirtiniz			
Konstitüsyonel <input type="checkbox"/> Ateş (2) Kutanöz <input type="checkbox"/> Non-skatris alopesi (2)	Hematolojik <input type="checkbox"/> Lökopeni (3) <input type="checkbox"/> Trombositopeni (4) <input type="checkbox"/> Otoimmün hemoliz (4)	Diğer:	
		SSS <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Parankim <input type="checkbox"/> Vasküler <input type="checkbox"/> Kognitif boz

<input type="checkbox"/> Oral ülser (2) <input type="checkbox"/> Subakut kutanöz-diskoid lupus (4) <input type="checkbox"/> Akut kutanöz lupus (6) Artrit <input type="checkbox"/> Artrit/ hassasiyet >2 eklem (6) Nörolojik <input type="checkbox"/> Deliryum (2) <input type="checkbox"/> Psikoz (3) <input type="checkbox"/> Nöbet (5) Serozit <input type="checkbox"/> Plevral/perikardiyal efüzyon (5) <input type="checkbox"/> Akut perikardit (6)	Renal <input type="checkbox"/> >500mg proteinüri (4) <input type="checkbox"/> Class 2,3 lupus nefriti (8) <input type="checkbox"/> Class 4,5 lupus nefriti (10) Immunolojik <input type="checkbox"/> Antikardiyolipin IgG >40 GPL <input type="checkbox"/> Anti beta2 gp IgG >40 ünite <input type="checkbox"/> Lupus antikoagulanı <input type="checkbox"/> Düşük c3 veya c4 <input type="checkbox"/> Düşük c3 ve c4 <input type="checkbox"/> Anti- dsDNA antikoruna <input type="checkbox"/> Anti-Sm antikoruna	Kardiyak <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var Pulmoner <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Perikardit <input type="checkbox"/> Perikardiyal efüzyon <input type="checkbox"/> Miyokardit <input type="checkbox"/> Endokardit <input type="checkbox"/> Plevral eff <input type="checkbox"/> Interstisyel akciğer hastalığı <input type="checkbox"/> Pulmoner HT
TEDAVİ			
İndüksiyon tedavisi: <input type="checkbox"/> Tedavi almadı <input type="checkbox"/> HCQ	<input type="checkbox"/> Pulse steroid ... mg ... Gün <input type="checkbox"/> Steroid po <input type="checkbox"/> Azatioprin <input type="checkbox"/> MMF <input type="checkbox"/> Siklofosfamid <input type="checkbox"/> Rituksimab <input type="checkbox"/> iViG <input type="checkbox"/> Diğer.....	<input type="checkbox"/> Remisyon <input type="checkbox"/> Relaps <input type="checkbox"/> Refrakter	
İdame tedavisi: Vizitteki tedavi:	<input type="checkbox"/> Steroid po mg <input type="checkbox"/> Azatioprin <input type="checkbox"/> MMF <input type="checkbox"/> Siklofosfamid <input type="checkbox"/> Rituksimab <input type="checkbox"/> iViG <input type="checkbox"/> Diğer.....	<input type="checkbox"/> Remisyon <input type="checkbox"/> Nüks	
Otoimmün Hastalıklar ***mutlaka tanı tarihi not edilecek !!	Semptomlar Yapılacak		
<input type="checkbox"/> Otoimmün tiroid hastalığı * <input type="checkbox"/> Hashimoto <input type="checkbox"/> Graves	Hipo/hipertiroidi semptomları <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok Varsa →	1.TSH (bakıldıysa, anormal değer varsa anti TPO bakılır) 2. Anti TPO 3. Endokrinolojiye yönlendirilir	
<input type="checkbox"/> T1DM <input type="checkbox"/> Otoimmün adrenal yetmezlik *	** Genç yaş + DM tanısı + Otoantikorlar pozitif ** Semptom ve bulgu varsa endokrinoloji yönlendirilir		

<input type="checkbox"/> Otoimmün hepatit *	KCFT anormalitesi (2 ay) <input type="checkbox"/> Var <input type="checkbox"/> Yok Varsa →	1. ANA, AMA, LKM, ASMA 2. Gastroenteroloji yönlendirilir
<input type="checkbox"/> BİD * <input type="checkbox"/> Primer sklerozan kolanjit <input type="checkbox"/> Primer bilier siroz	<input type="checkbox"/> Kaşıntı <input type="checkbox"/> Sarılık <input type="checkbox"/> Karın ağrısı Varsa →	1. KCFT 2. Gastroenteroloji yönlendirilir
<input type="checkbox"/> Çölyak Hastalığı *	<input type="checkbox"/> Kusma <input type="checkbox"/> Kronik ishal <input type="checkbox"/> Karında şişlik <input type="checkbox"/> Gelişme geriliği <input type="checkbox"/> İştahsızlık Varsa →	1. Anti-gliadin 2. Anti-endomisyum IgA 3. Doku transglutaminaz IgA 4. IgA 5. Gastroenteroloji yönlendirilir
<input type="checkbox"/> İBH * <input type="checkbox"/> Crohn <input type="checkbox"/> Ülseratif kolit	<input type="checkbox"/> Kramp <input type="checkbox"/> İshal <input type="checkbox"/> Kabızlık <input type="checkbox"/> Kanlı ishal <input type="checkbox"/> Dışkıyla sümüksü akıntı <input type="checkbox"/> İştahsızlık <input type="checkbox"/> Kilo kaybı Varsa →	1. Kalprotektin 2. Gastroenteroloji yönlendirilir
<input type="checkbox"/> Myastenia Graves *	** Semptom ve bulgu (göz kapaklarda düşme) varsa Nörolojiye yönlendirilir (83onsültasyon istenir)	
<input type="checkbox"/> Demiyelizan Hastalıklar <input type="checkbox"/> Transvers myelit <input type="checkbox"/> MS	** Semptom ve bulgu (denge bozukluğu, güç kaybı, görme ve konuşma bozukluğu ve s) varsa Nörolojiye yönlendirilir (83onsültasyon istenir)	
<input type="checkbox"/> Psöriazis * <input type="checkbox"/> Pemfigus * <input type="checkbox"/> Alopesia areata * <input type="checkbox"/> Vitiligo *	** Semptom ve bulgu varsa dermatoloji yönlendirilir	

<input type="checkbox"/> AFAS *	<input type="checkbox"/> Düşük <input type="checkbox"/> Art Tromboz <input type="checkbox"/> Venöz Tromboz <input type="checkbox"/> Yok Varsa →	1. Anti-kardiyolipin İg G/İg M 2. Lupus antikoagulanı 3. Beta2 glikoprotein İg G/İg M
<input type="checkbox"/> Hematolojik	<input type="checkbox"/> OİHA <input type="checkbox"/> İTP	
<input type="checkbox"/> Skleroderma *	<input type="checkbox"/> Raynaud <input type="checkbox"/> Ciltte sertleşme <input type="checkbox"/> GÖRH <input type="checkbox"/> İshal	1. ENA 2. Kapilleroskopi
<input type="checkbox"/> DM/PM *	<input type="checkbox"/> Proksimal kas güçsüzlüğü <input type="checkbox"/> Yutma/boyun flek güçsüzlük	1. EMG 2. Myozit paneli
<input type="checkbox"/> RA *	<input type="checkbox"/> Bilateral simetrik poliartrit <input type="checkbox"/> Sabah tuutklüğü	→ CCP, RF
<input type="checkbox"/> *Sjögren Sendromu*	<input type="checkbox"/> Ağız kuruluğu <input type="checkbox"/> Göz kuruluğu	1. Anti Ro/La 2. MTB
<input type="checkbox"/> Vaskulit *	<input type="checkbox"/> Behçet <input type="checkbox"/> Takayasu <input type="checkbox"/> GCA <input type="checkbox"/> PAN <input type="checkbox"/> Kawasaki <input type="checkbox"/> GPA <input type="checkbox"/> MPA <input type="checkbox"/> EGPA <input type="checkbox"/> Diğer:	
<input type="checkbox"/> Sarkoidoz *		
<input type="checkbox"/> Relapsing Polikondritis *		
<input type="checkbox"/> Pernisyoz anemi *		
	***tanı tarihi	
* sınıflama kriterlerine göre alındı		