

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSUS HASTALARINDA BİLİŞSEL
İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BİLİŞSEL İŞLEVLER İLE
OTOANTİKORLAR VE BEYİN GÖRÜNTÜLEME BULGULARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Tahsin ROLLAS

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

**ANKARA
2023**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSUS HASTALARINDA BİLİŞSEL
İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE BİLİŞSEL İŞLEVLER İLE
OTOANTİKORLAR VE BEYİN GÖRÜNTÜLEME BULGULARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Tahsin ROLLAS

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Elçin ÖZÇELİK EROĞLU**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Nöropsikiyatri çalışması olarak kabul edilebilecek bu projenin bir psikiyatri asistanının uzmanlık tezi olarak hayata geçmesinde her zaman yardımcı olan ve bu projenin tasarlanmasından yürütülmesine kadar birçok aşamasında desteğini hissettiğim tez danışmanım Doç.Dr.Elçin Özçelik Eroğlu'na teşekkürlerimi sunuyorum. Bu çalışmayı beraber yapma fırsatı bulduğum ve çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr.Aygün Ertuğrul'a, servis zamanlarından itibaren yakın çalışma fırsatı bulduğum Doç.Dr.İrem Yıldız'a, çalışmanın her aşamasında desteklerini hissettiğim Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'ndan Prof.Dr.Umut Kalyoncu'ya ve Doç.Dr.Levent Kılıç'a, her aşamada büyük bir özveriyle bana yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr.Kader Karlı Oğuz'a ve bu projenin zamanında tamamlanması için büyük destek sunan Doç.Dr.Elif Günay Bulut'a, nezaketi ve güleryüzü ile çalışmanın her anında destek olan Hacettepe Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr.Burçin Şener'e, nörogörüntüleme analizleri konusunda çokça katkı sunan Bilkent Üniversitesi UMRAM'dan Dr.Meltem Karataş'a, istatistiksel analizler için yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi İstatistik bölümünden Hatice Nur Karakavak'a ve Doç.Dr.Ayfer Ezgi Yılmaz'a teşekkür ederim. Bu çalışmayı TTU-2022-19953 kodu ile destekleyerek bu çalışmanın nörogörüntüleme hizmeti ve otoantikör kiti alımı yapabilmesini sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Koordinasyon Birimi'ne teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca beni akademik açıdan destekleyen ve sevgisini hep hissettiğim Prof.Dr.Berna Uluğ'a, bana bir psikiyatrist olarak çok şey öğreten Prof.Dr.Başaran Demir'e, bu çalışma da dahil olmak üzere tökezlediğim her anda bana elini uzatan, her zaman örnek alacağım ve ağabeyim olarak göreceğim Doç.Dr.Koray Başar'a, Hacettepe Üniversitesi Psikiyatri Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, beraber çalışmaktan ve arkadaş olmaktan mutluluk duyduğum Dr.Esra Tanrıöver'e, Dr.Gülhan Gülşen'e, Dr.Tayfun Öz'e, Dr.Hayri Can Özden'e, Dr.Aslı Aytulun'a, Dr.Ertuğ Baki'ye ve tüm asistan hekim arkadaşlarıma, sekreterlerimize, hemşirelerimize ve tüm personele teşekkür ederim.

Psikiyatri yaşamımdaki rol modelim Prof. Dr. Cem Atbaşoğlu'na ayrıca teşekkür etmek isterim. Bu hayatta beni koşulsuz destekleyen sevgili Rollas ve Apaydın ailelerine sonsuz teşekkür borçluyum. Son olarak beni her zaman daha güçlü kılan hastalığıma teşekkür ederim.

Bu çalışmayı tek bir teşekkürün yetmeyeceği, hayatımın en kötü ve en iyi anlarında hep yanımda olan, beraber ağlayıp beraber gülebildiğim, çok sevdiğim eşim Aslı'ya ithaf ediyorum.

ÖZET

Rollas T., Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi ve Bilişsel İşlevler ile Otoantikörler ve Beyin Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.

Bu çalışmada nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus (NPSLE) hastalarının bilişsel işlevler açısından değerlendirilmesi ve bilişsel işlevler ile otoantikörler ve beyin görüntüleme bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya 24 NPSLE hastası ve 12 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hastalar ve kontroller Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal 5. El Kitabı (DSM-5) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (The Structured Clinical Interview for DSM-5® (SCID-5)) ile değerlendirilmiş, her iki gruba bilişsel test bataryası, volümetrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTG) uygulanmıştır. Hasta grubundan anti-ribozomal P proteini için kan alınmıştır. Volümetrik MRG için vokselle temelli morfolometri, DTG için Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) yöntemi kullanılmıştır. Uygulanan SCID-5 sonucunda tüm hastalara depresyon tanısı konmuştur. Çalışma sonucunda NPSLE grubunda dikkat, dil becerileri, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal beceriler başta olmak üzere birçok bilişsel alanda anlamlı bozukluklar olduğu görülmüştür. Volümetrik ölçümlerde sağ subgenual anterior singulat korteks (sACC) ve serebellum hacimlerinin, DTG açısından karşılaştırıldığında sağ eksternal kapsülün fraksiyonel anizotropi (FA) değerinin hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Anti-ribozomal P proteini ve anti-ds DNA düzeyleri ile çalışma belleği, dikkat, yürütücü işlevler arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Kısa süreli belleği, çalışma belleğini, dikkati, bilgi işleme kapasitesini, yürütücü işlevleri değerlendiren bilişsel test sonuçları ile volümetrik MRG ve DTG bulguları arasında korelasyonlar saptanmıştır. Çalışmamız NPSLE’de sağ sACC ve serebellumdaki hacim kaybının ve sağ eksternal kapsülde beyaz cevher bütünlüğündeki bozulmanın bilişsel işlev kayıplarına eşlik ettiğini ve bilişsel işlevlerdeki bozulmanın otoantikör düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: sistemik lupus eritematozus, nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus, bilişsel işlevler, otoantikörler, beyin görüntüleme

Rollas T., Evaluation of Cognitive Functions in Systemic Lupus Erythematosus Patients and Examination of the Relationship Between Cognitive Functions, Autoantibodies and Brain Imaging Findings, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatry, Dissertation Thesis, Ankara, 2023.

This study aimed to evaluate neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) patients regarding cognitive functions and the relationship between cognitive functions and autoantibodies, brain imaging findings. 24 NPSLE patients and 12 healthy controls were included in the study. Patients and controls were evaluated with the Structured Clinical Interview for DSM-5® (SCID-5), and both groups were given a cognitive test battery, volumetric magnetic resonance imaging (MRI), and diffusion tensor imaging (DTI) were applied. In the patient group, blood sample was taken for anti-ribosomal P protein. Voxel-based morphometry was used for volumetric MRI, and the Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) method was used for DTI. As a result of the SCID-5 application, all patients were diagnosed with depression. It was shown that there were significant impairments in many cognitive areas in the NPSLE group, especially attention, language skills, executive functions, and visual-spatial skills. In the patient group, right subgenual anterior cingulate cortex (sACC) and cerebellum volumes was lower than healthy control. Compared the healthy controls, the right external capsule fractional anisotropy was lower in the patient groups. It was shown that there were negative correlations between anti-ribosomal P protein and anti-ds DNA levels and working memory, attention, and executive functions. Correlations were detected between cognitive test results evaluating short-term memory, working memory, attention, information processing capacity, and executive functions and volumetric MRI and DTI findings. Our study showed that volume loss in the right sACC and cerebellum and deterioration in white matter integrity in the right external capsule accompanied cognitive dysfunction in NPSLE and that the deterioration in cognitive functions is associated with autoantibody levels.

Keywords: systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, cognitive functions, autoantibodies, neuroimaging

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Konunun Önemi ve Kapsamı	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalığının Tarihçesi	4
2.2. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalığının Epidemiyolojisi	6
2.3. Sistemik Lupus Eritematozusun Patogenezi	8
2.3.1. Hormonal Faktörler	8
2.3.2. Enfeksiyonlar	9
2.3.3. Çevresel Faktörler	9
2.4. Klinik Görünüm ve Tanı	16
2.4.1. Tanı	17
2.5. Sistemik Lupus Eritematozusta Bilişsel İşlevler	29
2.6. Sistemik Lupus Eritematozusta Beyin Görüntüleme Bulguları	32
2.6.1. Yapısal Beyin Görüntüleme Çalışmaları	33
2.6.2. Fonksiyonel Beyin Görüntüleme Çalışmaları	37
2.7. Araştırmanın Amacı	40
2.8. Araştırmanın Soruları ve Hipotezleri	40
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	41
3.1. Araştırmanın Deseni	41
3.2. Araştırmanın Örnekleme ve Evreni	41
3.3. Uygulama	43
3.4. Araştırmada Kullanılan Gereçler	45
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu	45

	<u>Sayfa No:</u>
3.4.2. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal 5. El Kitabı (DSM-5) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-5)	45
3.4.3. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi 2000 (SLEDAI-2K)	45
3.4.4. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index (SDI)	46
3.4.5. Beck Depresyon Envanteri	46
3.4.6. Beck Anksiyete Ölçeği	46
3.4.7. Modifiye Mini Mental Test	46
3.4.8. Sayı Dizisi Testi	47
3.4.9. İz Sürme Testi	47
3.4.10. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi	47
3.4.11. Sözel Akıcılık Testleri	48
3.4.12. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu- Görsel Bellek Alt Testi	48
3.4.13. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu- Küplerle Desen Alt Testi	49
3.4.14. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi	49
3.4.15. WAIS Benzerlikler Alt Testi	50
3.5. Anti Ribozomal-P Proteini Otoantikor	50
3.6. Nörogörüntüleme	53
3.6.1. Görüntüleme Verilerinin Elde Edilmesi	53
3.6.2. Görüntüleme Verilerinin İşlenmesi ve Analizi	53
3.7. İstatistiksel Yöntemler	54
4. BULGULAR	56
4.1. Sosyodemografik Bilgiler	56
4.2. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarının Klinik Özellikleri	57
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Bilişsel Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	59
4.4. Nörogörüntüleme Bulguları	62

	<u>Sayfa No:</u>
4.4.1. Volümetrik MR Görüntüleme Sonuçları	62
4.4.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme Sonuçları	66
4.5. Bilişsel İşlevler ile Otoantikorlar ve Görüntüleme Bulguları	70
Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi	
4.5.1. Bilişsel Test Sonuçları ile Otoantikorlar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	70
4.5.2. Bilişsel Test Sonuçları ile Volümetrik MR Görüntüleme Bulguları ile Arasındaki İlişki	75
4.5.3. Bilişsel Test Sonuçları ile Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişki	79
5. TARTIŞMA	82
6. KISITLILIKLAR	94
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
8. KAYNAKLAR	97
EKLER	121
EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	121
EK-2. OLGU RAPOR FORMU	124
EK-3. SLEDAI-2K	128
EK-4. SDI	130
EK-5. 3MS	131
EK-6. SAYI DİZİSİ TESTİ	133
EK-7. SÖZEL AKICILIK TESTİ	134
EK-8. ÖKTEM SBST	135
EK-9. İŞİTSEL ÜÇLÜ SESSİZ HARF TESTİ	137
EK-10. BECK DEPRESYON ENVANTERİ	138
EK-11. BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ	139
EK-12. İZ SÜRME TESTLERİ	140

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	:	Amerikan Romatoloji Derneği
ANA	:	Antinükleer Antikor
Anti-dsDNA	:	Anti-Double Stranded DNA Otoantikoru
ARPA	:	Anti Ribozomal P-Protein Otoantikorları
DSM-5	:	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal 5. El Kitabı
DTG	:	Difüzyon Tensör Görüntüleme
EULAR	:	Avrupa Romatoloji Dernekleri İttifakı
FA	:	Fraksiyonel anizotropi
fMRG	:	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
kDa	:	Kilodalton
MD	:	Ortalama Difüzyon
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NMDA	:	N-metil-D-aspartat
NPSLE	:	Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus
sACC	:	Subgenual Anterior Singulat Korteks
SBST	:	Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi
SCID-5	:	Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal 5. El Kitabı (DSM-5) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu
SLE	:	Sistemik Lupus Eritematozus
SLICC	:	Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri
TFCE	:	Threshold-Free Cluster Enhancement
WAIS	:	Wechsler Yetişkinler İçin Zekâ Ölçeği
WMS	:	Wechsler Bellek Ölçeği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No
2.1. Lupus Eritematozus (Hargraves) Hücresi.	5
2.2. İmmünfloresan boyama altında farklı ANA paternleri	12
2.3. Belleğin sınıflandırılması	30
3.1. Anti-ribozomal P proteini için ELISA sürecini gösteren Euroimmun® AG (Lübeck, Almanya) kılavuzu	52
4.1. Medial frontal kortekste ve serebrumda hacim kaybı saptanan bölgelerin sagittal kesitteki görüntüsü	64
4.2. Hasta ve kontrol gruplarının TBSS ile $p<0,01$ FA farklılığı saptanan bölgeler	66

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa No
2.1. SLE’de Otoantikörlerin Prevalansı	11
2.2. Otoantikörler ve Klinik Önemleri	16
2.3. EULAR/ACR 2019 SLE Tanı Kriterleri	18
2.4. ACR-NPSLE sendromları ve manifestasyonu	20
2.5. DSM-5-TR Majör Depresif Bozukluk Tanı Ölçütleri	23
4.1. Hasta ve kontrol grupta yaş değişkeninin karşılaştırılması	56
4.2. Örneklemin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması	57
4.3. Hastaların klinik özellikleri	58
4.4. Nicel Olarak Ölçülebilen Otoantikörlerin ve Komplemanların Seviyeleri	59
4.5. Bilişsel testlerin hasta ve kontrol gruplar arasında karşılaştırılması	60
4.5. (devamı) Bilişsel testlerin hasta ve kontrol gruplar arasında karşılaştırılması	61
4.6. Beyin bölgelerinin volümetrik analizi	62
4.6. (devamı) Beyin bölgelerinin volümetrik analizi	63
4.7. TBSS ile SLE Hastalarında Sağlıklı Kontrol Grubuna Göre FA Düşüklüğü Saptanan Beyin Bölgeleri ve Koordinatları	67
4.8. Sağ eksternal kapsül için FA değerleri	68
4.9. Otoantikörler ve bilişsel test sonuçları arasındaki ilişki	70
4.9. (devamı) Otoantikörler ve bilişsel test sonuçları arasındaki ilişki	71
4.10. Anti-dsDNA otoantikörü varlığı ile bilişsel testlerin ilişkisi	74
4.10. (devamı) Anti-dsDNA otoantikörü varlığı ile bilişsel testlerin ilişkisi	75
4.11. Bilişsel Test Sonuçları ile Volümetrik Ölçümlerin İlişkisi	77
4.11. (devamı) Bilişsel Test Sonuçları ile Volümetrik Ölçümlerin İlişkisi	78
Tablo 4.12. Bilişsel Test Sonuçları ile Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişki	80
Tablo 4.12. (devamı) Bilişsel Test Sonuçları ile Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişki	81

1.GİRİŞ

1.1. Konunun Önemi ve Kapsamı

Sistemik lupus eritematozus (SLE), otoantikor üretimi ile karakterize sistemik tutulum yapabilen romatolojik bir hastalıktır (Hochberg ve ark. 2014). Sistemik lupus eritematozus vücuttaki pek çok sistemi ve organı etkilemektedir ve tutulum yaptığı yere göre isimlendirilmektedir. Hastalık böbrekle ilgili etkilenmelere yol açtığına lupus nefriti, ciltle ilgili etkilenmeler oluşturduğunda cilt tutulumlu SLE, merkezi ya da periferik sinir sistemi etkilediğinde nöropsikiyatrik SLE (NPSLE) adını almaktadır. Fizyopatolojisi net olarak aydınlatılamamakla birlikte genellikle hücre içini ve çekirdeğini hedef alan otoantikorlar aracılığı ile hasarın ortaya çıktığı bilinmektedir (Reeves ve ark. 2010, Dema ve ark. 2016). Antinükleer antikor (ANA), anti-dsDNA, anti-Ro (SS-A), anti-La (SS-B), anti-Sm, anti ribozomal-P proteini gibi çeşitli otoantikorların SLE’de rol oynadıkları bilinmektedir (Dema ve ark. 2016). Anti ribozomal-P proteini otoantikoru, NPSLE özelinde vurgulanması gereken bir otoantikordur. Hücre içerisinde ribozomal proteinleri hedef alan ve doğrudan protein sentezini bozabilen bu otoantikor özellikle nöropsikiyatrik semptomlarla yakından ilişkilendirilmiştir (Choi ve ark. 2020, Abdel-Nasser ve ark. 2008). Bunun dışında anti-dsDNA’nın NPSLE ile yakın ilişkisi bilinmektedir. Anti-dsDNA’nın, reseptör düzeyinde glutamat reseptörleriyle çapraz etkileşime girerek nöropsikiyatrik belirtilere neden olabileceği düşünülmektedir (DeGiorgio ve ark. 2001).

Nöropsikiyatrik SLE oldukça yaygın görülen ve ölümcül klinik tablolara neden olabilen bir durumdur (Moore ve ark. 2020). Nöropsikiyatrik SLE’nin klinik görünümleri arasında periferik sinir sistemi tutulumunda akut inflamatuvar demyelinizan poliradikülopati, otonomik bozukluklar, kranial nöropatiler, mononöropati, myasthenia gravis, pleksopati, polinöropati; santral sinir sistemi tutulumunda baş ağrıları, epileptik nöbetler, serebrovasküler olaylar, demyelinizan hastalıklar, hareket bozuklukları, myelopatiler, nöropatiler, myasthenia gravis ve otonomik bozukluklar ve psikiyatrik açıdan akut konfüzyonel durumlar, bilişsel bozukluklar, psikozlar, duygudurum bozuklukları,

anksiyete bozuklukları görülebilmektedir (Liang ve ark. 1999). Bu klinik görünümünden bilişsel bozukluklar hem hastaların günlük işlevlerini yerine getirmekte zorlanmalarına neden olmaları hem de az çalışılan bir konu olması bakımından önem arz etmektedir (Mizrachi ve ark. 2022).

Bilişsel bozulmanın NPSLE’de varlığını ve şiddetini değerlendirmek için nöropsikolojik testler kullanılmaktadır. Nöropsikolojik testler ile duyuşsal-motor işlevler, dikkat, bellek, konuşma ve dil becerileri, görsel-uzamsal (yapılandırma ve algı) işlevler ve yürütücü işlevler değerlendirilmektedir (Sachdev ve ark. 2014). Nöropsikiyatrik SLE ve SLE hastalarıyla yapılan bir gözden geçirme çalışmasında bilişsel işlevleri değerlendirmek için mini mental test, sayı dizisi testi, sözel akıcılık testi, California sözel öğrenme testi, iz sürme testi, Rey–Osterrieth kompleks figür testi gibi testlerin kullanıldığı belirtilmiştir (Zabala ve ark. 2018). Hanly ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış oldukları bir gözden geçirmeye göre SLE hastalarının yaklaşık %30’u dikkat, bellek, yürütücü işlevleri ve işlem hızını etkileyen izole bilişsel bozukluklara sahiptir (Hanly ve ark. 2019a). Genel itibariyle bakıldığında NPSLE’de bahsedilen klinik durumlar SLE hastalarında %30-80 oranında saptanabilmektedir (Seet ve ark. 2021).

Son yıllarda NPSLE’yi değerlendirmek ve tespit edebilmek için yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır (Preziosa ve ark. 2020, Zhao ve ark. 2018). Nöropsikiyatrik SLE’de yapısal değişiklikleri görebilmek için kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri difüzyon tensör görüntüleme (DTG)’dir. Difüzyon tensör görüntüleme çalışmalarının değerlendirildiği bir sistematik gözden geçirmede nöropsikiyatrik tutulumu olan SLE hastalarında özellikle kortikospinal trakt, korpus kallozum, superior longitudinal fasikül gibi alanlarda fraksiyonel anizotropi (FA) değişiklikleri olduğu gösterilmiştir (Costallat ve ark. 2018). Nöropsikiyatrik SLE’de yapısal değişiklikleri görüntülemek için kullanılan başka bir yöntem de volümetrik manyetik rezonans (MR) görüntülemesidir. Volümetrik MR’da kontrollerle karşılaştırıldığında SLE hastalarında sağ ve sol hipokampus, korpus kallozum ve toplam gri madde hacminin daha düşük olduğu bildirilmektedir (Cox ve ark. 2023).

Sistemik lupus eritematozus hastalarında n6rog6r6nt6leme bulgularının, bilişsel işlevlerinin ve otoantik6rlerin değerlendirildiği çalışmalar bulunmakla beraber NPSLE'deki klinik g6r6n6mler ile g6r6nt6leme bulguları, bilişsel işlevler ve otoantik6rleri birlikte değerlendiren ve aralarındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır (Choi ve ark. 2020, Sarbu ve ark. 2015). Bu çalışmada bilişsel işlevlerdeki bozulmanın n6rog6r6nt6leme bulguları, anti ribozomal-P ve anti-dsDNA otoantik6rlerinin varlığı ve diğer hastalık parametreleriyle ilişkili olup olmadığı araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalığının Tarihçesi

Sistemik lupus eritematozus (SLE), otoantikör üretimi ile karakterize sistemik tutulum yapabilen romatolojik bir hastalıktır (Hochberg ve ark. 2014). Lupus kelimesi Latince "kurt" anlamına gelmektedir. Hastalığın neden olduğu skar bırakan cilt lezyonları düşünüldüğünde bu adı neden aldığı anlaşılabilir. Neredeyse M.Ö. 8. yüzyıldan itibaren bazı cilt lezyonları böyle tanımlanmıştır ancak bunların ne kadarının şu an SLE olarak bilinen hastalığın bir bileşeni olduğu açık değildir (Mallavarapu ve Grimsley 2007). 1808 yılında İngiliz dermatolog Robert Willan, "Deri Hastalıkları Üzerine (On Cutaneous Diseases)" isimli kitabında ilk defa kutanöz tüberkülozu "lupus" olarak adlandırmış ve modern tıp yazınına katmıştır (Grzybowski ve Parish, 2011).

Modern anlamda SLE'ye en yakın tanımı yapan kişi Laurent Theodore Bielt olarak bilinmektedir. Bielt, SLE'nin cilt lezyonuna benzeyen bu lezyonu "erythema centrifugum" olarak adlandırmıştır (Mallavarapu ve Grimsley 2007). Bielt'in öğrencisi olan Pierre Louis Alphe Cazenave, Bielt'in bu terimini ileri götürerek "lupus eritematozus"u tanımlamıştır (Wallece ve Lyon, 1999). Cazenave, bu hastalığı "çoğunlukla sağlıklı genç kadınlarda görülen ve yüzü tutan nadir bir hastalık" olarak tanımlamıştır (Wallece ve Lyon, 1999). Cazenave'nin tarif ettiği lupus eritematozus genellikle madeni para büyüklüğünde olan ve kenarları oldukça kırmızı ve keskin, ortası ise orijinal deri renginde kalan lezyonlardan oluşur. Sıcaklık artışı ve kızarıklık lezyonun en temel özellikleridir. Cazenave'nin tanımladığı bu lezyon günümüzde diskoid lupus diye bahsedilen hastalığa denk gelmektedir.

Hastalığın sistemik tutulum yapan hali, Kaposi sarkomuna adı verilen ünlü Avusturyalı dermatolog Moritz Kaposi tarafından tanımlanmıştır. Kaposi, 1872 yılında yayımladığı yazısında sistemik lupusun ateş, kilo kaybı, lenfadenopati, anemi ve artrit gibi belirti ve bulgularını ifade etmiştir (Mallavarapu ve Grimsley 2007). Kaposi ve kendisinden önce gelen Cazenave açık şekilde diskoid lupusu, lupus vulgaristen yani kutanöz tüberkülozdan ayırt etmişlerdir. Kaposi'den sonra ünlü İngiliz doktor Sir William Osler sistemik lupus eritematozus terimini ilk defa

ortaya atmış ve hastalığın cilt dışında kalp, böbrek ve akciğer gibi diğer organları da etkilediğini söylemiştir (Scofield ve Oates 2009). Sir Osler'in 29 hastadan oluşan serisinde visseral etkilenmeleri olan hastaların ikisinin bugünkü SLE kriterlerini açık şekilde karşıladığı görünmektedir (Scofield ve Oates 2009).

1923 yılına gelindiğinde Emanuel Libman ve Benjamin Sacks adında iki Amerikalı doktorun SLE hastalarında enfeksiyöz olmayan endokarditi tanımlamaları hastalığın çok sistemli bir tutulum yaptığını göstermesi bakımından önemli bir gelişme olmuştur (Mallavarapu ve Grimsley 2007). 1948 yılında Malcolm Hargraves isimli bir hematolog SLE için özgüllüğe sahip olduğunu düşündüğü lupus eritematozus hücrelerini tanımlamış ve hematolojik tutulumun olduğu bu şekilde gösterilmiştir (Hepburn 2021).



Şekil 2.1. Lupus Eritematozus (Hargraves) Hücresi. Bir lenfosit fagosite etmiş makrofajın May-Grünwald-Giemsa boyası ile boyanmış halini göstermektedir (Wikipedia, 2023).

Bu gelişmelerden sonra SLE'nin tanısı konusunda fikir birliği sağlamak amacıyla 20. yüzyılın ortalarından sonra sınıflandırma sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. 1960'lı yıllarda toplanan veriler neticesinde ilk defa 1971 yılında tanı ölçütleri tanımlanmış (Cohen ve ark. 1971) ve 1972 ve 1982 yıllarında bu tanı ölçütleri güncellenmiştir (Lie ve Rothfield 1972, Tan ve ark. 1982) ve 1997 yılında yapılan güncelleme ile bu ölçütler kullanılmaya devam edilmiştir (Hochberg 1997). 21. yüzyıla gelindiğinde gelişen laboratuvar ve tetkik yöntemleri ile birlikte tanı sisteminde bir güncelleme yapılması ihtiyacı doğmuştur. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC - Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri) tarafından 2012 yılında yeni tanı ölçütleri tanımlanmıştır (Petri ve ark. 2012). Günümüze gelindiğinde ise Amerika ve Avrupa dernekleri American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji

Koleji) ve The European Alliance of Associations for Rheumatology (Avrupa Romatoloji Dernekleri İttifakı) birlikte EULAR/ACR 2019 ölçütlerini tanımlanmışlar ve bu tanı sistemi şu anda klinikte kullanılan sistem haline gelmiştir (Aringer ve ark. 2019).

2.2. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalığının Epidemiyolojisi

Sistemik lupus eritematozusun tarihçesine bakıldığında zaman çeşitli toplumlarda insanları etkilediği ve ciddi morbid ve mortal durumlara yol açtığı söylemek yanlış olmayacaktır. Hastalığın bu açıdan yaygınlığını ve getirdiği yükü araştıran epidemiyolojik çalışmalara bu bölümde yer verilecektir.

Sistemik lupus eritematozusun yaygınlığı toplumdan topluma değişmektedir. Hastalığın ileride değinilecek olan bazı tanı kriterlerinin laboratuvar tetkikleri veya patolojik incelemeye bağımlı olmasının bu farklara yol açıyor olabileceği düşünülmektedir (Tian ve ark. 2023). Bu farklılıklara değinmeden önce temel epidemiyolojik kavramlar olan prevalans ve insidans bahsetmek faydalı olacaktır. Prevalans (yaygınlık) kavramı, bir hastalığın bir zaman diliminde bir toplumda görülme sıklığını ifade eder. İnsidans ise belirli bir süre içerisinde bir toplumdaki sağlıklı kişilerin o hastalığa yakalanma olasılığını ifade eder. Buradan anlaşılacağı üzere bulaşıcı hastalıklar gibi hastalıklar yüksek bulaş hızına ve kısa iyileşme sürelerine sahip olduğundan yüksek insidansa sahipken düşük prevalansa sahip olabilir. Oysa SLE gibi kronik hastalıklar bunun tersine epidemiyolojik verilerde prevalans ile daha anlamlı sonuçlar gösterecektir. Bu nedenle bu alanda yapılan çalışmalarda genellikle prevalansa odaklanılmıştır ve insidans ile ilgili veriler kısıtlıdır.

2017 yılında Rees ve arkadaşlarının dünya çapındaki çalışmaların yer aldığı bir gözden geçirme çalışmasında en düşük SLE prevalansının Kuzey Avustralya’da olduğu, Kuzey Amerika’da SLE’nin prevalansının 241/100.000 ve insidansının 23,2/100.000 olduğu ve bu oranların bildirilen en yüksek prevalans ve insidans olduğu belirtilmiştir (Rees ve ark. 2017). Birleşik Krallık’ta 1999-2012 yıllarındaki SLE’nin epidemiyolojik verilerini barındıran çalışmada insidans 4.91/100.000 olarak saptanırken 2012 yılına ait veriler baz alındığında Birleşik Krallık’ta SLE prevalansı 97,04/100.000 olarak bildirilmiştir (Rees ve ark. 2016).

2023 yılında Tian ve arkadaşlarının yapmış olduğu 112 çalışmayı içeren sistematik bir gözden geçirmede SLE'nin prevalansı 43,7/100.000 olarak rapor edilmiştir (Tian ve ark. 2023). Bu gözden geçirmede değerlendirilen epidemiyolojik verilerin çoğunluğunun gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelere ait olduğunun ve dünyanın neredeyse %80'ine ait nüfusta SLE'nin epidemiyolojik verilerinin olmadığını veya yayınlanmadığının altı çizilmiştir. (Tian ve ark. 2023).

Genel olarak bakıldığında SLE kadınlarda çok daha sık ortaya çıkmaktadır (Hochberg ve ark. 2014). Ergenlikten önce, SLE kızlarda yaklaşık iki kat daha yaygındır, doğurganlık çağında kadın : erkek oranı yükselir ve yaklaşık 12 : 1 gibi en yüksek orana ulaşır (Hochberg ve ark. 2014). Daha yakın tarihli bir epidemiyolojik çalışmada, kadınlardaki SLE prevalansının erkeklere kıyasla 6 ila 8 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (Ramírez Sepúlveda ve ark. 2019). Menopozdan sonra, kadınların baskın olduğu orantısız insidans oranları 2:1'e kadar gerilemektedir (Sanchez-Guerrero ve ark. 2001). Bazı çalışmalarda, erkeklerde SLE'nin daha nadir görülmekle birlikte kadınlara kıyasla daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (Andrade ve ark. 2007; Ramírez Sepúlveda ve ark. 2019). Ancak az sayıda erkeğin çalışmalara dahil edilmesi nedeniyle bu çalışma sonuçlarının tüm SLE popülasyonuna genellenmesi mümkün görünmemektedir.

Sistemik lupus eritematozus her yaşta gelişebilir, ancak en yüksek insidansı kadınlarda doğurganlık yıllarında (15-45 yaş) görülmektedir (Hochberg ve ark. 2014). Yetişkin SLE kohortlarıyla yapılan karşılaştırmalarda, çocuk ve ergenlerin hem ilk değerlendirmede hem de zaman içinde daha aktif SLE'ye, özellikle de lupus nefritine sahip olduğu görülmektedir (Amaral ve ark. 2014). Sistemik lupus eritematozus hastalığı olan yetişkinlerle karşılaştırıldığında, çocuklar daha yoğun ilaç tedavisi almakta ve genellikle steroid toksisitesine bağlı olarak daha fazla hasar görmektedir (Tucker ve ark. 2008).

Prevalansı diğer romatolojik hastalıklara göre daha yüksek olan ve birden fazla sistemi etkileyebilen bu hastalık için önemli bir başka sorun da oluşturduğu hastalık yüküdür (Moore ve ark. 2020). 2016 yılında Carter ve arkadaşlarının yayınlamış oldukları bir gözden geçirmede SLE'nin doğrudan ve dolaylı etkileri üzerine detaylı analizler yapılmıştır (Carter ve ark. 2016). Doğrudan hastalık

yüküne bakıldığında hastanın ayaktan veya yatarak tedavisi, bunlara eşlik eden diğer tedaviler (psikoterapiler, fizyoterapi gibi) ve sağlık hizmetlerine ulaşım gibi başlıklar bulunmaktadır. Bu açıdan bakıldığında yıllık bazda hasta başına bu yükün ortalama 13.500 – 55.350 Amerikan Doları arasında olduğu tahmin edilmektedir (Carter ve ark. 2016). İşgücü kaybı, sosyal sigorta sistemi gibi indirekt etkiler de eklendiğinde bu maliyet hasta başına yılda neredeyse 80.000 Amerikan Doları seviyesine gelmektedir (Carter ve ark. 2016).

2018 yılında yayınlanan bir gözden geçirmede çeşitli organ tutulumlarının, morbidite ve mortaliteye neden olması nedeniyle sağlık sistemlerinin üzerine ciddi oranda yük bindirdiği saptanmıştır (Stojan ve Petri 2018). Son zamanlarda biyolojik ajanlarda artış olmasına ve yeni ilaçlar sunulmuş olmasına rağmen genel topluma kıyasla SLE hastalarında mortalite oranı yaklaşık üç kat daha fazla görülmektedir (Hochberg ve ark. 2014). Özellikle hastalığın başlı başına yarattığı renal tutulumun, uzun dönemde kardiyovasküler hastalıkların ve immün sistemi etkileyen ilaçların kullanımı sonucunda oluşan fırsatçı enfeksiyonların rolü olduğu belirtilmektedir (Kandane-Rathnayake ve ark. 2022; Bultink ve ark. 2021; Yap ve ark. 2012).

2.3. Sistemik Lupus Eritematozusun Patogenezi

Sık görülen bir romatolojik hastalık olmasına rağmen SLE'nin nasıl ortaya çıktığı ve doku, organ ve sistem tutulumunu nasıl yaptığı hala tartışmalıdır. Son zamanlarda SLE'nin patogenezi ile ilgili çok sayıda fikir ortaya atılmıştır. Sistemik lupus eritematozusun ortaya çıkışında rol oynayan çeşitli risk faktörlerinin de olduğu bilinmektedir. Bu risk faktörleri aşağıda özetlenmiştir:

2.3.1. Hormonal Faktörler: Epidemiyolojik verilerde hastalığın kadınlarda daha çok görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda bu durumun cinsiyet hormonlarıyla ilişkili faktörlerden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir (Petri 2008). Bir meta analizde, kadın SLE hastalarında sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük androjen (testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat) ve daha yüksek östradiol ve prolaktin seviyeleri bulunmuştur (McMurray ve May 2003). Bu çalışmalarla paralel şekilde immün hücrelerin beta ve özellikle de alfa tipinde östrojen reseptörü eksprese ettiği bildirilmiştir (Graham ve ark. 2020).

2.3.2. Enfeksiyonlar: Hastalığın başlangıcında immün mekanizmaları tetikleyen durumun bir virüs olduğu konusu tartışılmıştır. Özellikle Epstein-Barr virüse odaklanılmıştır (Piroozmand ve ark. 2017). Bunun dışında adenovirüsler, influenza virüsü gibi virüslerle de ilişkilendirilmiştir (Abu-Shakra ve ark. 2002; Mathian ve ark. 2005).

2.3.3. Çevresel Faktörler: Hastalığın başlangıcı ile ilgili olarak birçok çevresel faktör suçlanmaktadır. Özellikle bazı ilaçların ilaç ilişkili lupus denilen bir durumu tetiklediği iyi bilinmektedir. Hidralazinin başını çektiği yaklaşık 100 adet ilaç tanımlanmıştır (He ve Sawalha 2018).

Yukarıda sayılan risk faktörlerine sahip olmak SLE'nin ortaya çıkışında rol oynayabileceği kabul edilse de esas hastalık sürecini başlatan durum immün sistemdeki bozukluklardır. Bu açıdan bakıldığında SLE'nin üç mekanizma ile ortaya çıkabileceği düşünülmektedir: (a) doğal immün yanıtlar, (b) adaptif immün yanıtlar ve (c) otoantikör aracılı yanıtlar (Lu ve ark. 2016).

- a) Doğal (innate) İmmün Yanıtlar: Doğal bağışıklık sistemi, vücuda giren mikroorganizmalara karşı vücudun ilk savunma hattıdır. Tüm mikroorganizmalara ve yabancı maddelere aynı şekilde tepki verir, bu nedenle bazen "spesifik olmayan" bağışıklık sistemi olarak da adlandırılır (Marshall ve ark. 2018). Çok hızlı hareket eder. Örneğin; küçük bir yaradan cilde giren bakterilerin birkaç saat içinde tespit edilmesini ve yerinde yok edilmesini sağlar. Doğal bağışıklığın bazı bileşenleri vardır. Bu bileşenler: Deri ve mukoza zarları tarafından sağlanan koruma, immün hücreler ve onların sentezlediği bazı maddelerdir (sitokinler vs.) (Marshall ve ark. 2018). Yapılan çalışmalarda sitokin yolaklarındaki bozuklukların ve maladaptif antijen sunumu yapan immün hücrelerin hastalık başlangıcında rol oynadığı gösterilmiştir (Bolouri ve ark. 2022). Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, dolaşımda bulunan ve dokuya sızan makrofajların aktivasyon durumunda ve salgılama işlevlerinde çok sayıda bozukluk olduğunu göstermektedir (Katsiari ve ark. 2010; Frosch ve ark. 2004; Scott ve ark. 2001). Bu bozukluklar, T lenfositlerin disinhibisyonu ve otoantikör üretimi ile ilişkili olabilir (Herrada ve ark. 2019). Bunun dışında SLE hastalarında nötrofillerin

fagositoz yeteneklerinin azalmış olduğu, apoptotik yollarının bozulmuş olduğu ve oksidatif streslerinde artma olduğu gösterilmiştir ve bu durumun hasarlı dokuların temizlenmesinde azalmaya ve artmış oksidatif stres üzerinden hasarın artmasına neden olduğu düşünülmektedir (Herrada ve ark. 2019). Sitokin ve diğer maddeler üzerinden yapılan çalışmalara bakıldığında hastalarda interferon-1 (IFN-1) yolağı ile ilgili genetik varyantlar, risk altındaki hastalarda doğuştan gelen bağışıklık sistemi aktivasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Sim ve ark. 2022).

- b) Adaptif İmmün Yanıtlar: Doğal bağışıklıktan sonra gelen basamak adaptif immün mekanizmalardır. Genellikle doğal bağışıklığın elemanlarının ortadan kaldıramadığı mikroorganizma ve yabancı cisimler için bu yolak aktive olur. Özellikle enfeksiyona neden olan mikroorganizma türünü hedef alır. Ancak bunu yapmak için önce mikroorganizmayı tanımlaması gerekir. Bu, doğuştan gelen bağışıklık sistemine göre daha yavaş yanıt verdiği, ancak yanıt verdiğinde daha isabetli olduğu anlamına gelir (Marshall ve ark. 2018). Ayrıca mikroorganizmaları "hatırlayabilme" avantajına sahiptir, böylece bilinen bir mikropla bir daha karşılaşıldığında adaptif bağışıklık sistemi daha hızlı yanıt verebilir. Bu hafıza aynı zamanda bazı hastalıklara hayat boyunca sadece bir kez yakalanılmasının nedenidir, çünkü sonrasında vücut "bağışıklık" kazanır. Adaptif bağışıklık sistemi dokuda bulunan T lenfositleri ve B lenfositlerinden oluşur. Özellikle fare modelleriyle yapılan çalışmalarda T lenfositlerin lupus patogenezindeki etkileri gösterilmiştir (Sueroz-Fueyo ve ark. 2016). Farklı T hücre alt gruplarının SLE gelişiminde rolleri vardır. Antijeni özgül tanımada görevli olan bu hücrelerin germinal merkezlerde yanlış antijen sunumu sonucu otoantikörlerin üretimine katkı sağladığı gösterilmiştir (Sueroz-Fueyo ve ark. 2016). Yanlış üretilen bu T hücrelerinin miktarıyla anti-dsDNA seviyeleri arasında korelasyonlar gösterilmiştir (Xu ve ark. 2017). Bunun dışında Th17 adı verilen bir T hücresi tipi, humoral ve hücrel immün yanıtı değiştirebilen IL-17 proinflamatuvar sitokin üreterek SLE patogenezine katkıda bulunan bir T hücrelerinin alt tipidir ve hastalarda artmış Th17 miktarları gösterilmiştir (Bolouri ve ark. 2022).

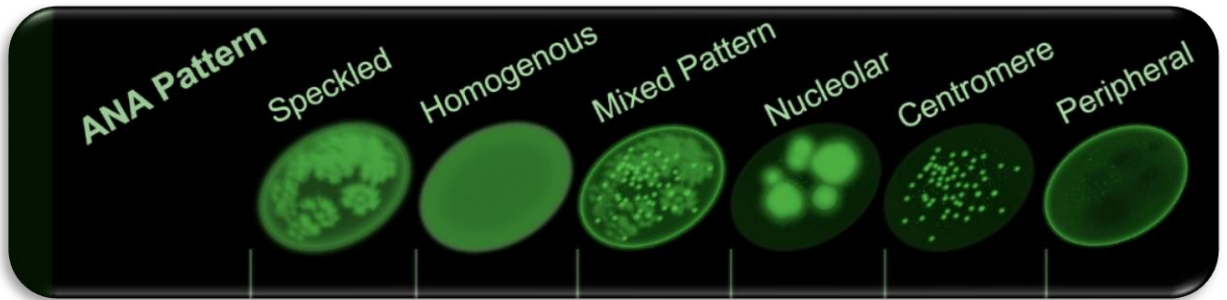
c) Otoantikor Aracılı Yanıtlar: Otoantikorlar, vücudun kendi antijenleriyle reaksiyona giren antikorlardır. Bu antijenler, tüm hücre elemanlarında (örn. kromatin, sentromerler) bulunabilir veya vücudun bir organındaki spesifik bir hücre tipi için oldukça spesifik olabilir (örn. tiroid bezinin hücrelerinde tiroglobulin) (Elkon ve Casali 2008). Teorik olarak SLE’de en çok bilinen patogenetik mekanizma doku ve organ tutulumunun otoantikorlar üzerinden gerçekleştiğidir (Hochberg ve ark. 2014). Çok sayıda otoantikor hastalıkla ilişkilendirilmiş ve SLE hastalarında değişen oranlarda buldukları saptanmıştır (Dema ve ark. 2016). (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2).

Tablo 2.1. SLE’de Otoantikorların Prevalansı (Dema ve ark. 2016)	
Antikor	Prevalans (%)
ANA	95
Anti-dsDNA	60-90
Anti-Sm	20-40
SS-A	30-40
SS-B	10-15
Ribozomal P proteini	10-40
NMDA reseptör	30
β 2-glikoprotein-1	10-35

Hastalıkta saptanan otoantikora bakıldığı zaman otoantikorların çok büyük kısmının hücre içerisindeki hedeflere karşı geliştiği görülmektedir (Hochberg ve ark. 2014). Örnek vermek gerekirse antinükleer antikorlar (ANA), hücre çekirdeğine karşı gelişmiş olan bir otoantikordur. Bunun dışında anti-dsDNA, çift zincirli DNA molekülüne karşı, anti ribozomal-P proteini otoantikoru ise ribozoma karşı gelişmektedir (Choi ve ark. 2020). Bu otoantikorların direkt olarak hücre içi hedeflere karşı gelişmiş olması SLE’deki yıkıcı otoantikor yanıtını göstermektedir (Reeves ve ark. 2010). Bu antikorlar aynı zamanda farklı sistem tutulumlarında farklı şekilde kendini gösterebilmektedir (Sato ve ark. 2020).

Otoantikörlerin hücre içerisinde ve dışarısında tutunduğu antijen hedefleri göz önünde bulundurulduğunda SLE’de antikörler kabaca 4 grupta sınıflandırılabilir.

1) Antinükleer Antikörler: Antinükleer antikörler, hücre çekirdeğine ve genetik materyale karşı gelişmiş olan genellikle IgG tipindeki otoantikörlerdir. Genelde SLE’li hastalarda üretilen otoantikörlerin çoğu nükleer antijenleri tanır, ancak sitoplazmada veya hücre yüzeyinde bulunan veya hücre tarafından salgılanan antijenleri de tanıyabilir. En basit tarama tahlili floresan boyamayla bakılan ANA tahlilidir. İnsan HEp-2 hücrelerinde yapılan analizlerle varlığı saptanabilmektedir. HEp-2 hücreleri, 1950’lerde ilk defa tanımlanmış olan ve gırtlak epidermoid karsinomlu bir hastanın doku örneklerinin HeLa isimli immortal hücrelerle kontaminasyonu sonucu oluşmuş bir hücre grubudur (Gorphe 2019). Lupuslu hastaların %95’inden fazlasında ANA bulunmaktadır. Floresan ANA testinin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen, SLE için özgüllüğü sadece yaklaşık %20’dir ve pozitif prediktif değeri %11 ila %13 arasında değişmektedir (Slater ve ark. 1996). ANA pozitifliği tek başına anlam ifade etmemektedir. Ayrıca deneyimli bir göz tarafından detaylıca değerlendirilerek boyama paterninin de gösterilmesi gerekmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. İmmüno Floresan boyama altında farklı ANA paternleri (Al-Mughales 2022).

ANA’nın boyanma paternleri aslında bize otoantikör pozitiflikleri hakkında da ipucu verecektir (Al-Mughales 2022). Örnek vermek gerekirse olursa:

- Benekli (Speckled) Patern: Bu patern genellikle Anti-Sm, Anti-SS-A (Ro), Anti-SS-B (La), Anti-Jo-1, Anti-Mi-2 ve Anti-Scl 70 gibi otoantikörlerin varlığına işaret etmektedir.
- Homojen (Homogenous) Patern: Bu patern genellikle Anti histon ve Anti-dsDNA varlığına işaret etmektedir.

- Nükleolar (Nucleolar) Patern: Bu patern genellikle nükleolar antijenleri hedefleyen otoantikörleri gösterir.
- Periferik (Peripheral) Patern: Bu patern genellikle anti DNA otoantikörlerinin varlığını gösterir.

2) Antinükleer ve Antisitoplazmik Antikörler: Anti-Sm otoantikörleri, messenger RNA'nın eklenmesinde rol oynayan üridinden zengin küçük RNA (U1, U2, U4, U5 ve U6 RNA) içeren bir dizi küçük nükleer ribonükleoproteini (snRNP) tanıır (Hochberg ve ark. 2014). "Sm çekirdek partikülü" olarak bilinen ve anti-Sm otoantikörleri tarafından tanınan RNA ipliğini çevreleyen halka şeklinde bir halka oluşturan bir grup protein içerirler (Hochberg ve ark. 2014). Anti-Sm otoantikörleri rastgele bakıldığında lupus hastalarının serumlarının %10 ila %25'inde saptanabilir. Anti-Sm otoantikörleri sadece SLE'de bulunur, lupus nefritinde artmış oranlarda bulunabilir ancak anti-RNP otoantikörleri SLE ve diğer sistemik otoimmün hastalıklarda da görülür (Reeves ve ark.2010).

Anti-Ro (SS-A) otoantikörleri 60-kDa Ro60 antijeninden ve tek bir insan Y1, Y3, Y4 molekülünden oluşan bir dizi sitoplazmik RNP'yi tanıır (Reeves ve ark.2010). Anti-La (SS-B) otoantikörleri ise 47-kDa La (SS-B) antijenini tanımaktadır (Reeves ve ark.2010). Anti-Ro ve Anti-La otoantikörleri SLE hastalarında %10 ile %40 arasında değişen oranlarda saptanabilmektedir (Dema ve ark. 2016). Anti-Ro/La otoantikörleri Sjögren sendromu, SLE, polimiyozit/dermatomyozit ve sistemik skleroz ile ilişkilidir (Hochberg ve ark. 2014).

DNA'nın çift zincirli yapısına karşı gelişen ve önemli otoantikör olan anti-dsDNA, SLE'de sıklıkla var olan otoantikörlerden biridir (Al-Mughales 2022). Anti-dsDNA otoantikörleri, uygun testler kullanıldığında SLE için %95 oranında özgüldür (Reeves ve ark. 2010). Hastalık seyrinin bir döneminde, SLE hastalarının yaklaşık %70'inde anti-dsDNA otoantikörleri bulunur ve herhangi bir zamanda yaklaşık yarısı pozitifdir (Reeves ve ark. 2010). Lupus nefriti olan bazı hastalarda glomerüler immün depozitlerin anti-dsDNA bakımından zengin olması bunun lupus nefriti için yüksek

özgüllüğe sahip bir otoantikör olduğunu düşündürmektedir (Reeves ve ark.2010). Bunun dışında anti-dsDNA'nın NPSLE ile yakın ilişkisi bilinmektedir. Anti-dsDNA'nın, reseptör düzeyinde çapraz etkileşime girerek nöropsikiyatrik belirtilere neden olabileceği düşünülmektedir (DeGiorgio ve ark. 2001).

Bu otoantikörler haricinde direkt olarak hücre içerisinde ribozomlarda bulunan fosfoproteinleri özgül olarak hedefleyen ve NPSLE ile yüksek korelasyon gösterdiği bilinen anti-ribozomal P protein otoantikörleri (ARPA) bulunmaktadır (Choi ve ark. 2020). Anti ribozomal P-protein otoantikörleri'nin antijeni olan ribozomal-P proteinleri temel olarak ribozomdaki 60S ünitenin yapıtaşını oluşturmaktadırlar (Grela ve ark. 2008). Bu proteinlerin esas görevinin protein sentezinin elongasyon basamağını düzenlemek olduğu düşünülmektedir (Grela ve ark. 2008). Anti ribozomal P-protein otoantikörleri'nin NPSLE'de varlığı oldukça yüksek oranlarda saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda NPSLE'de %11 ile %42 arasında değişen oranlarda ARPA pozitifliğinin saptandığı bildirilmektedir (Massardo ve ark. 2015; Arinuma ve ark. 2019). ARPA'nın varlığı NPSLE'de özellikle depresif belirtiler ve bilişsel bozulma ile yakından ilişkilendirilmektedir (Reeves ve ark. 2010). Karassa ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları bir metaanalizde 1537 hasta gözden geçirilmiş ve ARPA'nın NPSLE için duyarlılığı %26, özgülüğü %27 bulunmuştur. Aynı metaanalize göre depresyon ve psikoz özelinde bakıldığında duyarlılık ve özgülük %27 ve %80 olduğu görülmüştür (Karassa ve ark. 2006). Yapılan hayvan çalışmalarında özellikle hipokampus, singulat korteks ve primer olfaktör beyin bölgelerinde immünfloresan boyanma ile ARPA tutulumu gösterilmiştir (Katzav ve ark. 2007).

- 3) Antifosfolipid Otoantikörleri: Antifosfolipid otoantikörleri kardiyolipini bağlayan serum proteinlerini, en yaygın olarak β 2-glikoprotein I'i tanıır (Salmon ve ark. 2007). Antifosfolipid otoantikörleri %20 ila %40 oranında SLE hastalarında pozitif bulunur (Salmon ve ark. 2007). "Antifosfolipid sendromu" adı verilen ve antifosfolipid otoantikörleri ile ilişkili olan

trombozlarla ve bazen son organlarda iskemilerle seyreden klinik tablo SLE hastalarının neredeyse yarısında antikoagulan tedavinin olmadığı veya kullanılmadığı durumda görülebilir (Salmon ve ark. 2007). Antifosfolipid otoantikörlerinin varlığı dolaylı olarak NPSLE'ye katkı sağlıyor gibi görünmektedir. Özellikle küçük ve orta büyüklükteki kranial vasküler yapılarda tromboza neden olarak NPSLE'deki bilişsel bozulmayı arttırmakta veya ortaya çıkarabilmektedir (Reeves ve ark. 2010). Bu açıdan bakıldığında NPSLE hastalarında bu otoantikörün varlığının araştırılması ve tedavinin tromboz ve emboliler açısından düzenlenmesi sıklıkla önerilmektedir (Moore ve ark. 2020).

- 4) Hücre Yüzeyine Karşı Gelişen Otoantikörler: Sistemik lupus eritematozuslu hastalar eritrositlerin, trombositlerin, nöronların, endotel hücrelerinin, lenfositlerin ve nötrofillerin membran antijenlerine karşı otoantikörler üretebilir. En yaygın olanı, hastanın eritrositlerine bağlı otoantikörlerin, yıkanmış eritrositlere “antihuman immünoglobulin otoantikörleri” eklenerek ve kırmızı kan hücrelerinin aglütinasyonunun gözlemlenmesiyle tespit edildiği direkt antiglobulin (Coombs) testi ile gösterilebilen antieritrosit otoantikörleridir (Hochberg ve ark. 2014). Bazı durumlarda, bu otoantikörler dalak ve karaciğerin retikuloendotelial sisteminde eritrositlerin Fc reseptörü aracılı yıkımına neden olur (Hochberg ve ark. 2014). Sistemik lupus eritematozus hastalarının %10 ile %50'si doğrudan Coombs pozitif olmasına rağmen, çoğunda otoimmün hemolitik anemi görülmez (Hochberg ve ark. 2014). Antiplatelet otoantikörler idiyopatik trombositopenik purpuraya neden olur (Reeves ve ark. 2010).

Bazı hastalarda NPSLE araştırılırken antinöronal otoantikörler tanımlanmıştır ve sıklıkla bu otoantikörler N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüne (NMDAR) karşı gelişen anti-NMDAR otoantikörleri olmaktadır (Dema ve ark. 2016). Anti-NMDAR otoantikörleri varlığında psikoz, depresyon, bilişsel bozukluk gibi çok sayıda NPSLE tablosunun ortaya çıkabildiği bilinmektedir (Endres ve ark. 2019). Buna ek olarak teknik olarak serumda ya da beyin-omurilik sıvısında (BOS) anti-NMDAR otoantikörleri saptanamadığı durumlarda da benzer tablolar görülebilir. Bu

daha önce kanıtlanmış olan bir etkidir (DeGiorgio ve ark. 2001). Anti-NMDAR otoantikörleri, anti-DNA otoantikörleri ile çapraz reaksiyon verebilmektedir. Bu da anti-dsDNA gibi DNA'ya karşı gelişmiş olan otoantikörlerin nasıl NPSLE tablosuna neden olabileceğini göstermektedir (DeGiorgio ve ark. 2001).

Tablo 2.2. Otoantikörler ve Klinik Önemleri		
Otoantikör	Klinik Kullanılabilirlik	Klinik Önemi
Antinükleer antikör	Yüksek duyarlık, düşük özgüllük	SLE %98 Lupus nefriti %100 İlaç ilişkili lupus %95 Diskoid lupus %35
dsDNA	Yüksek duyarlık ve özgüllük	SLE %70-98 Lupus nefriti %70 NPSLE %4-80
Sm	Düşük duyarlık, yüksek özgüllük	SLE %20-40 Lupus nefriti %14 Miks bağ doku hastalığı %8
Ro/SS-A	Neonatal SLE için yüksek prognostik değer	SLE %30 Lupus nefriti %31 Neonatal lupus %90 Diskoid lupus %5-20
La/SS-B	Özgüllük ve duyarlık değişken	SLE %10 Lupus nefriti %14 Neonatal lupus %90
Ribozomal P	Özgüllük ve duyarlık değişken	SLE %13-40 Lupus nefriti %4 NPSLE %10-47 (özellikle depresyon ve psikozda)
Antifosfolipid	Klinik şüphe durumunda yüksek özgüllük	SLE %30-40 Lupus nefriti %20-80 Antifosfolipid sendromu: venöz tromboz, arteriyel tromboz, tekrarlayan düşükler, trombositopeni ve hemolitik anemi, livedo retikularis ve cilt ülserleri ve NPSLE

Cozzani ve ark. 2014 yılında yayınlamış oldukları makaleden uyarlanmıştır. Veriler Hochberg ve ark. 2014, Marks ve Tullus 2012, Wiik ve ark. 2010, Arinuma ve ark. 2008, Isenberg ve ark. 2007, Zieve ve Khuisal 2003, Rivera ve ark. 2009, Choi ve ark. 2020'den alınmıştır.

2.4. Klinik Görünüm ve Tanı: Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalarda halsizlik, yorgunluk, ateş, iştahsızlık, zayıflık ve kilo kaybı gibi şikayetler yaygın olarak görülür (Mahieu ve ark. 2016). Bunlar başlangıç şikayetleri olabilir veya

hastalığın kronikleştiği dönemlerde meydana gelen durumlardan kaynaklanabilir (Katz ve ark. 2017). Bu semptomlar arasından yorgunluk oldukça sık görölmektedir. Bu hastalarda meydana gelen yorgunluk ve halsizlik için güçlü bir laboratuvar parametresi veya otoantikör testi bulunmamaktadır. Ancak özellikle klinik anlamda depresif özelliklerle yakın ilişkisi bilinmektedir (Cleanthous ve ark. 2012). Bu spesifik olmayan belirtilerin yanı sıra lupusun sistem tutulumu üzerinden yaptığı ve spesifik olan klinik görünömleri de mevcuttur. Bu klinik görünömlere aşağıda yer verilecektir.

2.4.1. Tanı: Sistemik lupus eritematozus tanısı çok detaylı bir öyküyü, muayeneyi ve bunlarla birleştirilen laboratuvar parametrelerini içermektedir. SLE için en son yayınlanan tanı sistemlerinden olan ve klinikte sıkça kullanılan Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği/Amerikan Romatoloji Akademisi (The European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology - EULAR/ACR) grubunun 2019 yayınladığı tanı kriterleri Tablo 2.3'te yer almaktadır. Günümüzde geçerli olan EULAR/ACR 2019 tanı kriterlerinde 7 adet klinik alan, 3 adet immünolojik alan bulunmaktadır (Aringer ve ark. 2019). Bu tanı kriterlerinden en az bir klinik kriteri karşılaması ve 10 puandan fazla puan alınması durumunda SLE tanısı konmaktadır (Aringer ve ark. 2019).

Tablo 2.3. EULAR/ACR 2019 SLE Tanı Kriterleri (Aringer ve ark. 2019)

*Kriterlere başlamak için ANA \geq 1:80 titrasyon ile pozitif olmalıdır. * SLE tanısı için en az bir klinik kriter ve \geq10 puan alınmış olmalıdır.	
Klinik Kriterler	İmmünolojik Kriterler
Yapısal - Ateş (2 puan)	Antifosfolipid otoantikoları - Antikardiyolipin veya anti- β 2GP1 veya lupus antikoagülanı (2 puan)
Hematolojik - Lökopeni (3 puan) - Trombositopeni (4 puan) - Otoimmün hemoliz (4 puan)	Kompleman düzeyleri - Düşük C3 veya C4 (3 puan) - Düşük C3 ve C4 (4 puan)
Nöropsikiyatrik - Deliryum (2 puan) - Psikoz (3 puan) - Nöbet (5 puan)	SLE'ye özgül otoantikolar - Anti-dsDNA veya anti-Sm otoantikoları (6 puan)
Mukokutanöz - Skar bırakmayan alopesi (2 puan) - Oral ülserler (2 puan) - Subakut kutanöz veya diskoid lupus (4 puan) - Akut kutanöz lupus (6 puan)	
Serozal - Plevral/perikardial efüzyon (5 puan) - Akut perikardit (6 puan)	
Kas-iskelet - Eklem tutulumu (6 puan)	
Renal - Proteinüri >0.5 g/24 saat (4 puan) - Class II veya V lupus nefriti (8 puan) - Class III veya IV lupus nefriti (10 puan)	

- **Cilt (Kutanöz) Tutulum:** Genel itibariyle bakıldığında SLE'nin en çok görünen ve temel olarak en çok bilinen tutulumu cilt tutulumudur (Bonilla-Martinez ve ark. 2008). Hastalığın cilt tutulumu genellikle yüz, saçlı deri, boyun gibi görünen vücut yüzeylerinde gerçekleşmektedir (Bonilla-Martinez ve ark. 2008). Tutulumla bağlı gelişen cilt lezyonları akut, subakut ve kronik cilt lezyonları olarak sınıflandırılmaktadır (Hochberg ve ark. 2014). Bu lezyonlardan en bilineni

“malar rash” olarak da bilinen yüzde burun sırtında ve yanaklarda kelebeğe benzeyen ciltten kabarık kırmızı lezyonlardır. Bu lezyon hastalık aktivitesini gösterebilir ancak bazı hastalarda tedaviye rağmen de kalıcı olabilir (Bonilla-Martinez ve ark. 2008). Bunun dışında buna benzer kırmızı ve ciltten kabarık lezyonlar göğüs bölgesi de dahil olmak üzere vücudun çoğu kısmını tutabilir. Bazen saçlı deriyi tuttuğunda alopesi yaratabilir. Bunun dışında özellikle vasküler tutulum yaptığı durumlarda ağrılı nodüler cilt lezyonları da yapabilir. Spesifik olarak cilt lezyonlarıyla direkt ilişkilendirilmiş bir otoantikor grubu bulunmamaktadır. Ancak özellikle güneş ışığı ve özellikle ultraviyole ışınlarla bu cilt lezyonlarının tetiklenebildiği bilinmektedir (Bonilla-Martinez ve ark. 2008).

- **Kas-İskelet Tutulumu:** Hastalarda en sık karşılaşılan semptom ve bulgulardan bazıları direkt olarak kas-iskelet sisteminden kaynaklanmaktadır. Bunlar genel olarak artralji, artrit, miyalji olarak sıralanabilir. Artralji ve artrit sıklıkla SLE için ilk belirti/bulgu olabilir (Grossman 2009). Hastalığın özellikle seröz zarları tuttuğu düşünüldüğünde artralji tablosunda sinoviti gözden kaçırmamak gerekir (Grossman 2009).
- **Renal Tutulum:** Renal tutulum, SLE’de sık karşılaşılan ve en mortal olan tutulumlardan biridir (Palmer ve ark. 2017). Lupus nefriti genel olarak glomerülonefrit benzeri bir tablo ile kendini göstermektedir (Weening ve ark. 2004) ve proteinüri, mikroskopik hematüri, hipoalbuminemi, hipertansiyon, ödem görülmektedir. Renal tutulum sıklıkla anti-dsDNA otoantikoru ile ilişkilendirilmiştir (Reeves ve ark. 2010). Renal tutulum için altın standart tanı yöntemi renal biyopsidir (Weening ve ark. 2004). Renal biyopsi sonucu uluslararası kılavuzlara göre altı alt sınıftan oluşan patolojik türe göre sınıflandırılır (Weening ve ark. 2004). Glomerülonefrit dışında SLE’de interstisyel nefrit, tübülöpato gibi durumlar da gözlenebilir (Weening ve ark. 2004). Renal tutulumda bütün gelişmiş tedavi seçeneklerine rağmen %10 oranında son evre böbrek hastalığına ilerleme riski bulunmaktadır (Ward 2009).
- **Hematolojik Tutulum:** Hematolojik tutulum, SLE hastalarında yaygın görülen başka bir tutulumdur. Özellikle bazı otoantikorların varlığında hematolojik

tutulum olabileceği bilinmektedir (Hochberg ve ark. 2014). Anti-eritrosit otoantikörlerinin varlığı bazen dalakta kontrolsüz bir yıkıma yol açmakta ve anemi tablosu olabilmektedir (Hochberg ve ark. 2014). Bunun dışında trombositlerin yıkımı da trombositopeniye yol açabilmektedir (Hochberg ve ark. 2014). Lökosit dağılımındaki anormallik de tam kan sayımında göze çarpabilmektedir (Hochberg ve ark. 2014).

- **Nöropsikiyatrik Tutulum:** Hastalığın otoantikörler aracılığıyla santral ve periferik sinir sisteminde yarattığı etkilenim nöropsikiyatrik tutulum olarak adlandırılmaktadır (Vivaldo 2018). Nöropsikiyatrik tutulum, SLE’de sanılanın aksine sık karşılaşılan, mortal ve morbid durumlara yol açabilen bir klinik durumdur (Liu ve ark. 2018a). Nöropsikiyatrik tutulum hem teşhis açısından hem de tedavi bakımından zorlayıcı bir durumdur (Moore ve ark. 2020). Tarihsel olarak bakıldığında Amerikan Romatoloji Birliği’nin (American College of Rheumatology – ACR) 1987 yılında yayınladığı kılavuzda NPSLE için psikoz ve nöbet varlığı tanı kriterleri arasında bulunmaktadır (Singer ve Denburg 1990). Ancak geçen zaman içerisinde NPSLE’nin bu iki klinik görünümünden ibaret olmadığı anlaşılmıştır. 1999 yılında ACR tarafından yeni bir kılavuz yayınlanmış ve NPSLE için 19 klinik görünümünden bahsedilmiştir (Liang ve ark. 1999). (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. ACR-NPSLE sendromları ve manifestasyonu (Liang ve ark. 1999).

Santral Sinir Sistemi Manifestasyonu	Periferik Sinir Sistemi Manifestasyonu
Aseptik menenjit	Akut inflamatuvar demyelinizan poliradikülopati
Akut konfüzyonel durum	Otonomik bozukluklar
Anksiyete bozuklukları	Kranial nöropatiler
Serebrovasküler olay	Mononöropati
Bilişsel bozukluk	Myasthenia gravis
Demyelinizan hastalıklar	Pleksopati
Baş ağrısı	Polinöropati
Hareket bozuklukları	
Duygudurum bozuklukları	
Myelopati	
Psikoz	
Nöbet/Epilepsi	

Sistem tutulumu oranları için kaynaklarda farklı bilgiler yer alsa da tüm kaynakların kabul ettiği ortak karar en çok tutulan sistemlerden birinin santral sinir sistemi olduğudur (Hochberg ve ark. 2014). Hastalığın seyrine bakıldığında hastaların %50'sine yakınında tutulum olabileceğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (Hanly ve ark. 2019b). SLE'nin bilinen en ciddi ve en ölümcül tutulumlarından biri NPSLE'dir (Hochberg ve ark. 2014). 2013 yılında yapılan epidemiyolojik bir araştırmada risk altındaki nüfusta NPSLE prevalansı %4,3, insidans oranı %7,8 olarak hesaplanmıştır (Kampylafka ve ark. 2013). Günümüzde NPSLE tanısı yukarıda değinilen ACR'nin 1999'da yayınlamış olduğu tanı kriterlerine göre konulmaktadır ve 19 tanı kriterlerinden 12'si santral sinir sistemi ile ilgilidir. Bu kriterler, akut konfüzyonel durumlar, bilişsel bozukluklar, psikoz, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları, baş ağrısı, serebrovasküler olay, myelopati, hareket bozuklukları, demyelinizan hastalıklar, nöbetler ve aseptik menenjitlerdir. Akut konfüzyonel durumlar, bilişsel bozukluklar, psikozlar,

duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları psikiyatrinin alanına dahil olan konulardır. Hastalığın psikiyatrik tabloları tanı koymak ve yönetmek açısından güçlükler ortaya çıkarmaktadır (Moore ve ark. 2020). Sistemik lupus eritematozusun neden olduğu psikiyatrik tabloları tek tek ele alınacaktır:

- **Akut Konfüzyonel Durum:** Organik beyin sendromu (akut konfüzyonel durum), ilaç, enfeksiyon ve toksik bir ajan olmadan oluşan bilişsel, duygudurumsal, davranışsal ve bilinç düzeyindeki bozulmayı ifade etmek için kullanılır (Björkelund ve ark. 2006). Bu durum genellikle tedavi almamış aktif hastalıkta karşılaşılabilecek bir durumdur (Hochberg ve ark. 2014). Akut konfüzyonel durumun tanısı kişi, mekân ve zaman oryantasyonu muayenesini de içeren detaylı bir ruhsal durum muayenesi ile kolayca konulabilmektedir (Rai ve ark. 2014). Mortal seyredebilen bu durumun tanınması ve altta yatan durumların tedavisi oldukça önemlidir. Abe ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada 36 hasta incelenmiş ve bu hastaların yaklaşık yarısında manyetik rezonans görüntülemelerde herhangi bir anormallik saptanmamıştır. Manyetik rezonans görüntüleme anormallik saptanan hastalarda sıklıkla subkortikal anormallikler ve hacim kayıpları dikkat çekmiştir (Abe ve ark. 2017). Bu çalışmanın en çarpıcı yönlerinden biri 36 hastanın 8'inin ilk 8 ay içerisinde ölmesi olmuştur (Abe ve ark. 2017). Hirohata ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada akut konfüzyonel durum ile başvuran SLE hastalarının beyin omurilik sıvılarında diğer SLE hastalarına kıyasla daha yüksek anti-Sm otoantikörleri saptanmıştır (Hirohata ve ark. 2014).
- **Duygudurum Bozuklukları:** Duygudurum bozuklukları, oldukça geniş bir grubu ifade etmek için kullanılmaktadır. Duygudurum bozuklukları başlığı altında majör depresif bozukluk, bipolar bozukluk, distimi gibi tanılar ele alınabilir. Majör depresif bozukluk, duygudurumda en az iki haftalık süre zarfında çökkünlüğün devam ettiği ve buna anhedoni, uyku bozuklukları, iştah sorunları gibi bazı şikayetlerin eşlik ettiği klinik tabloya majör depresif bozukluk adı verilmektedir (APA 2022). Majör depresif bozukluk, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre psikiyatrik açıdan en sık karşılaşılan durumdur (WHO 2023). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2023 yılında yayınlamış olduğu verilere göre dünyada majör depresif bozukluğun prevalansı %3,8 olarak bildirilmektedir (WHO 2023). Kabaca hesaplandığında dünyada 2023 yılı içerisinde 280 milyondan fazla insanın majör depresif bozukluğa

sahip olacağı düşünülmektedir. Ciddi iş gücü kayıplarına ve yetiyitimlerine yol açması bakımından önemli bir durumdur. Bu durumların dışında özkıyım açısından oldukça riskli bir durumdur. Yine Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine bakıldığında özkıyım açısından majör depresif bozukluk ilk beş neden arasında kendisine yer bulmaktadır (WHO 2023). Bu açıdan bakıldığında önemli bir halk sağlığı problemi olan majör depresif bozukluğun tanısının konulması ve tedavi edilmesi önemli görünmektedir. Majör depresif bozukluk tanısı için *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition Text Revision- DSM-5-TR* kılavuzu kullanılmaktadır (APA 2022). (Tablo 2.5)

Tablo 2.5. DSM-5-TR Majör Depresif Bozukluk Tanı Ölçütleri (APA 2022)

- A. Aşağıdaki belirtilerden beşi (veya daha fazlası) 2 haftalık süre içinde mevcuttur ve önceki işlevsellikte bir değişikliği göstermektedir; semptomlardan en az biri ya (1) çökkün ruh hali ya da (2) ilgi ya da zevk kaybıdır.
- Not: Açıkça başka bir tıbbi duruma atfedilebilen semptomları dahil etmeyiniz.
1. Hemen hemen her gün, günün büyük bölümünde, ya öznel bildirimle (örn. kendini üzgün, boş, umutsuz hissetme) ya da başkaları tarafından yapılan gözlemlerle (örn. ağlamaklı görünme) saptanabilen çökkün ruh hali.
 2. Günün büyük bölümünde, hemen hemen her gün, etkinliklerin hepsine ya da neredeyse tümüne karşı ilgi ve zevkte belirgin azalma (öznel açıklama ya da gözlemlerle belirtildiği üzere).
 3. Diyet yapılmadığı halde belirgin kilo kaybı veya kilo alımı (örn. bir ayda vücut ağırlığının %5'inden fazla değişiklik) veya hemen hemen her gün iştahta azalma veya artış.
 4. Neredeyse her gün insomni veya hipersomni.
 5. Neredeyse her gün psikomotor ajitasyon veya yavaşlama
 6. Neredeyse her gün yorgunluk veya enerji kaybı.
 7. Neredeyse her gün değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısız olabilir) (yalnızca hasta olmaktan dolayı kendini suçlama ya da suçluluk duyma değil).
 8. Neredeyse her gün düşünme veya konsantre olma yeteneğinde azalma veya kararsızlık.
 9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), belirli bir plan olmaksızın yineleyici intihar düşünceleri veya bir intihar girişimi ya da intihar etmek için özel bir plan.
- B. Semptomlar, klinik olarak belirgin bir sıkıntıya veya sosyal, mesleki veya diğer önemli işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur.
- C. Bir maddenin veya başka bir tıbbi durumun fizyolojik etkilerine atfedilemez.
- D. En az bir majör depresif epizod şizoaffektif bozuklukla daha iyi açıklanamaz ve şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk veya şizofreni spektrumu ve diğer tanımlanmış ve tanımlanmamış diğer psikotik bozukluklarla örtüşmez.
- E. Hiçbir manik dönem veya hipomanik dönem olmamıştır.

Sistemik lupus eritematozusta depresyon prevalansı çalışmalarda %2,1 ile %78,6 arasında bildirilmektedir (Hanly ve ark. 2015, Seawell ve Danoff-Burg 2005). Yakın zamanda yapılan bir gözden geçirmede bu oran %35,2 olarak bildirilmiştir (Moustafa ve ark. 2020). Sistemik lupus eritematozusta depresyonun klinik görünümüleri çeşitli şekillerde olabilir. Çökkün ruh hali temelde olsa da uyku bozuklukları, iştah kaybı, motivasyon kaybı, anhedoni, yorgunluk gibi diğer depresyon semptomları da klinisyenin karşısına çıkabilir (Moustafa ve ark. 2020). Son yıllarda gelişmiş tedavi seçenekleri sayesinde SLE'ye bağlı ölümler azalmış olsa da hayat kalitesinde belirgin bir iyileşme olmamaktadır (Elhone ve ark. 2006). Genel olarak SLE'de hayat kalitesinin azalmasına depresyonun da katkısı olduğu düşünülse de hastalık aktivite indekslerinin ve hasar indekslerinin depresyonun hayat kalitesindeki azalmaya olan katkısını doğru ölçemediği düşünülmektedir (Kasturi ve ark. 2007). Örnek vermek gerekirse yorgunluk şikâyeti SLE hastalarında oldukça sık bulunmasına rağmen hastaların bu şikâyeti SLE tanı sisteminde kendisine yer bulamamaktadır (Fonseca ve ark. 2014). Oysa hastalar genellikle yorgunluklarını, kişisel, aile ve sosyal işlevsellik üzerinde ciddi bir etkiye neden olan durum olarak tanımlarlar (Gordon ve ark. 2013). Biyolojik, davranışsal ve psikolojik faktörlerin karmaşık etkileşiminden kaynaklanan yorgunluk, genetik arka plandan bağımsız olarak SLE özelinde depresyonla bir ilişkiye sahip gibi görünmektedir (Roy-Byrne ve ark. 2018).

Literatüre bakıldığında SLE'de depresyonun klinik özelliklerinin ve depresyon ile ilişkili değişkenlerin çalışıldığı çalışmalar bulunmaktadır. 2018 yılında Figueiredo-Braga ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada 15 SLE hastası sağlıklı kontrollerle, romatoid artritli olan hastalarla ve primer olarak majör depresif bozukluk tanısı konmuş hastalarla kıyaslanmış ve yapılan analizler sonucunda SLE'deki depresyonun yüksek bir ilişkisellikle inflamatuvar sitokinlerle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Liao ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış oldukları başka bir çalışmada SLE tanısı olduğu bilinen hastalar poliklinikte depresyon yönünden taranmış ve sonuç olarak 200 depresyonu olan SLE hastası ile 125 depresyonu olmayan SLE hastası kıyaslanmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi 2000 (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)) ile bakılan hastalık aktivitesinin depresyonla güçlü ilişkisi gösterilmiştir (Liao ve ark.

2022). Başka bir çalışmada Khedr ve arkadaşları 32 NPSLE (depresyon tanısı olan) hastası 15 sağlıklı kontrolle kıyaslanmış ve depresyon tanısı olan hastaların yaşam kalitelerinin belirgin şekilde düşük olduğu saptanmıştır (Khedr ve ark. 2021).

- **Anksiyete (Kaygı) Bozuklukları:** Kaygı, endişe, disfori veya gerilimin eşlik ettiği, mevcut veya yakın bir tehlikeye (gerçek veya algılanan) karşı bir ruhsal tepkidir (Craske ve ark. 2009, Moustafa ve ark. 2020). Kaygının çok artması kişinin günlük işlevlerine engel olmakta ve kişide öznel veya nesnel olarak saptanabilen sıkıntıya yol açmaktadır (Craske ve ark. 2009). Anksiyete bozuklukları toplum geneline bakıldığında en sık saptanabilen psikiyatrik bozukluklardan biri olarak göze çarpmaktadır ve hayat boyu görülme prevalansının %33 olduğu bildirilmektedir (Bandelow ve Michaelis 2015). Tüm ruhsal hastalıklar arasında agorafobili veya agorafobisiz panik bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), sosyal anksiyete bozukluğu (SAB), özgül fobiler ve ayrılma anksiyetesi bozukluğu gibi anksiyete bozuklukları en sık görülenlerdir (Bandelow ve Michaelis 2015). 1999 yılında yayınlanmış olan NPSLE kriterlerinde anksiyete bozuklukları gibi genel bir tabir kullanılmış ve anksiyete bozukluklarının türü hakkında büyük bir boşluk bırakılmıştır. Anksiyete bozukluklarının tanısı yapılan klinik görüşme ve ruhsal durum muayenesi sonucunda DSM-5-TR tanı ölçütleriyle konulabilmektedir (APA 2022). Anksiyete, SLE’de prevalansı %2,9 ile %84,9 arasında değişen bir semptomdur (Yılmaz Öner ve ark. 2015, Brey ve ark. 2002). Anksiyete, depresyon gibi, şiddeti daha olumsuz hastalık algısına yol açan hafif semptomlardan, bireyin günlük yaşam aktiviteleri, sosyal rolleri ve hayat kalitesi üzerinde olumsuz sonuçları olan daha şiddetli klinik anksiyete bozukluklarına kadar değişen şekilde görülebilir (Nowicka-Sauer ve ark. 2018).

Literatürde SLE’de anksiyete bozukluklarının ve semptomlarının araştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Lew ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladıkları bir çalışmada anksiyete belirtisi tarifleyen 139 SLE hastası uzunlamasına izlenmiş ve bu hastaların bir kısmının klinik olarak anksiyete bozuklukları tanısı almasa da anksiyete belirtilerinin sebat ettiği, bunun yanı sıra anksiyete belirtilerinin varlığı ile süreç içerisinde depresyon belirtilerinin bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (Lew ve ark. 2022). Hu ve Zhan’ın 2022

yılında yayınlamış oldukları bir çalışmada 50 lupus nefriti hastası incelenmiş ve bu hastaların klinik özelliklerinin anksiyete belirtileri ile ilişkisi araştırılmıştır. Lupus nefriti hastalarında yapılan regresyon analizlerinde yaş, lupus nefriti aktivite indeksi, alopesi, 24 saatlik proteinüri ve C-Reaktif Proteinin bağımsız olarak daha yüksek anksiyete riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Hu ve Zhan 2022).

- **Psikoz:** Psikoz terimi, geniş bir tanı grubunu kapsayan ve gerçeklikle bağın bir derecede koptuğu bir dizi semptomu ve klinik tabloyu içeren bir tanıdır. Psikoz terimi bir süredir güncel psikiyatri literatüründe tanı grubunu tarif etmek üzere kullanılmamaktadır. Bunun yerine klinik tabloyu tariflemek için kullanılmaktadır. Psikoz, DSM-5-TR'de şizofreni, sanrılı bozukluk, şizofreniform bozukluk, şizoafektif bozukluk gibi birçok tanı kategorisini kapsamaktadır (APA 2023). Tanı, DSM-5 TR ölçütlerine uygun şekilde konmaktadır.

Psikoz kavramı çok uzun zamandır SLE ile ilişkilendirilmektedir. Ancak NPSLE özelinde bahsedilen psikoz çok geniş bir spektrumun parçasıdır. Özellikle hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkabileceği bildirilmektedir ve bu açıdan bakıldığında ilk atak psikoz hastalarında mutlaka SLE'nin bir ayırıcı tanı olarak bulundurulması önerilmektedir (Hochberg ve ark. 2014). Bu klinik tablo antipsikotik tedavinin yanı sıra yoğun ve güçlü immünsupresif tedavilerle de tedavi edilebilmektedir. Bunun dışında bazı tedavilerin (glukokortikosteroidler gibi) psikoza yatkın bireylerde psikotik bozukluğa yol açabileceği de unutulmamalıdır (Hochberg ve ark. 2014).

Lupus psikozunun prevalansı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmektedir (Sciascia ve ark. 2014). Literatürde prevalans %1,9 ile %29,8 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (Paholpak ve ark. 2012; Appenzeller ve ark. 2008). Literatürde SLE ile ilişkili psikoz ve klinik görünümü ile ilgili az sayılabilecek düzeyde veri bulunmaktadır (Sciascia ve ark. 2014). 2021 yılında Abrol ve arkadaşlarını yayınlamış oldukları bir çalışmada 18 SLE ilişkili psikoza olan hasta 691 hastalık SLE kohort grubuyla kıyaslanmıştır. Bu çalışma sonucunda bahsi geçen 18 hastanın yarısından fazlasının psikoz belirtileri ile hastane başvurusu olduğu ve bunun üzerine yapılan detaylı incelemelerle SLE tanısı konulduğu görülmüştür. Araştırmacılar bu açıdan ilk atak psikoz hastalarının

SLE açısından da değerlendirilmesinin uygun olacağını görüşünü bildirmişlerdir (Abrol ve ark. 2021). Aynı çalışmada psikoz saptanan 18 hastanın klinik belirtileri incelendiğinde hastaların büyük bir kısmının paranoid ve grandiyöz sanrıların yanı sıra işitme ve görme varsanıları tarifledikleri bildirilmiştir (Abrol ve ark. 2021). 1999-2011 yılları arasında çok merkezli bir konsorsiyum tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 1826 hasta incelenmiş ve bu hastalardan 28'ine lupus psikoza tanısı konulmuştur, bu 28 hastanın bir kısmının yüksek doz kortikosteroid kullanımı olduğu ve bu nedenle steroidle indüklenmiş psikoz tablosunun bu hastalarda dikkat edilmesi gereken bir durum olduğu belirtilmiştir. Ayrıca primer psikotik bozukluktan farklı olarak çok az nöks ile tam remisyona sağlanabilmiştir (Hanly ve ark. 2015).

- **Bilişsel Bozukluk:** Bilişsel bozukluk, dikkat, muhakeme, yürütücü işlevler, bellek, görsel-uzaysal işleme, dil ve psikomotor hız gibi bilişsel alanların herhangi birinde veya birden fazlasında önemli bir etkilenim olması olarak tanımlanmaktadır (Seet ve ark. 2021). Bilişsel bozukluğun varlığı veya ilerlemesi SLE'de mutlaka hastalığın aktivitesi ile ilişkili değildir (Kello ve ark. 2019). Hastalar genellikle bilişsel zorluklarını günlük yaşamda bilişsel bozukluk deneyimini "beyin sisi" olarak adlandırır (Mackay 2015). Hastaların yaşadığı zorluklar arasında dikkatin azalması, kafa karışıklığı, çoklu görev yapamama, konuşmalara ayak uyduramama, kelime bulma güçlüğü, problem çözme becerilerini azalması, planlama yapabilirliğin azalması, nesnelere veya seyahat rotalarının yerlerini unutma gibi pek çok şikâyet yer alır (Mizrachi ve ark. 2022). Bilişsel bozukluğun değerlendirilmesi SLE'de henüz standardize edilmemiştir ve ilaçlar, enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, hipertansiyon gibi karıştırıcıların tümü bilişsel bozukluğa neden olabileceğinden SLE'ye atıf yapmak zor olabilir. Ek olarak, tarama sıklıkla yapılmadığından ve bilişsel bozukluğu SLE'de değerlendirmek için tarama araçlarının geçerliliğine ilişkin kanıtlar sınırlı olduğundan, bilişsel bozukluk romatologlar tarafından yeterince tanınmamaktadır (Yuen ve ark. 2022). Bu açıdan bakıldığında da NPSLE'deki bilişsel bozukluk genel olarak azımsanmaktadır. Bilişsel bozukluk, hastalığın aktivitesi, kullanılan tedaviler, hipertansiyon gibi ek medikal durumlar ve atak sıklığıyla yakından ilişkilidir (Appenzeller ve ark. 2006). Bilişsel etkilenmenin olası sonuçları bazen gözden kaçırılmaktadır. Bilişsel etkilenme düşük tedavi

uyumuna, daha sık relapslara ve uzun dönemde ciddi psikiyatrik tablolara neden olabilmektedir (Barraclough ve ark. 2019). SLE'de bilişsel işlevin değerlendirilmesine olan ilgi artmıştır çünkü hastalar hem aktif nöropsikiyatrik lupus hem de inaktif hastalık sırasında sıklıkla bilişsel anormalliklerden şikâyet etmektedir (Petri ve ark 2010). Sistemik lupus eritematozusta bilişsel işlevler üzerine yapılan bir çalışmada, romatoid artritli hastaların %17'si ve normal kontrol katılımcılarının %14'ü ile karşılaştırıldığında, aktif veya inaktif nöropsikiyatrik tutulumu olan SLE hastalarının %80'inden fazlası ve hiç nöropsikiyatrik belirtisi olmayan hastaların %42'si önemli bilişsel bozukluk göstermiştir (Sun ve ark. 2004). Düzenli prednizon kullanımı, orta yaşlı SLE hastalarında bilişsel işlevlerde azalma ile ilişkilendirilmiştir (Sun ve ark. 2004). Hastalığın seyrine bakıldığında NPSLE'de duygudurum bozuklukları, psikoz, anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik bozukluklar görülürken bilişsel işlevler ise hastalığın başından itibaren tedaviye uyum, hastalığı kabullenme ve diğer nöropsikiyatrik durumlara zemin hazırlaması açısından da önemlidir.

Genel olarak bakıldığında NPSLE'nin patofizyolojik mekanizması da hastalığın esas mekanizması gibi net olarak anlaşılamamakla birlikte vasküler anormalliklerin, otoantikörlerin ve yangısal süreçlerin rol oynadığı bildirilmektedir (Hochberg ve ark. 2014):

(1) Vasküler anormallikler, genellikle lupus antikoagülanı ve antifosfolipid sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Bu süreçler sonunda oluşan mikro ya da makrovasküler hasarlar ile NPSLE semptomları ortaya çıkmaktadır.

(2) Otoantikörler ile ilgili bilinen en iyi mekanizma bu otoantikörlerin santral sinir sisteminde N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleriyle (NMDAR) çapraz reaksiyon vererek semptomlar oluşturmasıdır. Bu mekanizma için bilinen en iyi otoantikör örneği bir çalışmada gösterilen anti-dsDNA'dır (DeGiorgio ve ark. 2001). Bu otoantikör direkt olarak beyindeki NMDAR-2 reseptörlerine bağlanarak bilişsel işlevlerde azalma yapabilmektedir. Bir diğer önemli otoantikör olan anti ribozomal-P proteini otoantikörleri da protein sentezini bozarak bilişsel işlevlerde bozulma yaratabilmektedir (DeGiorgio ve ark. 2001).

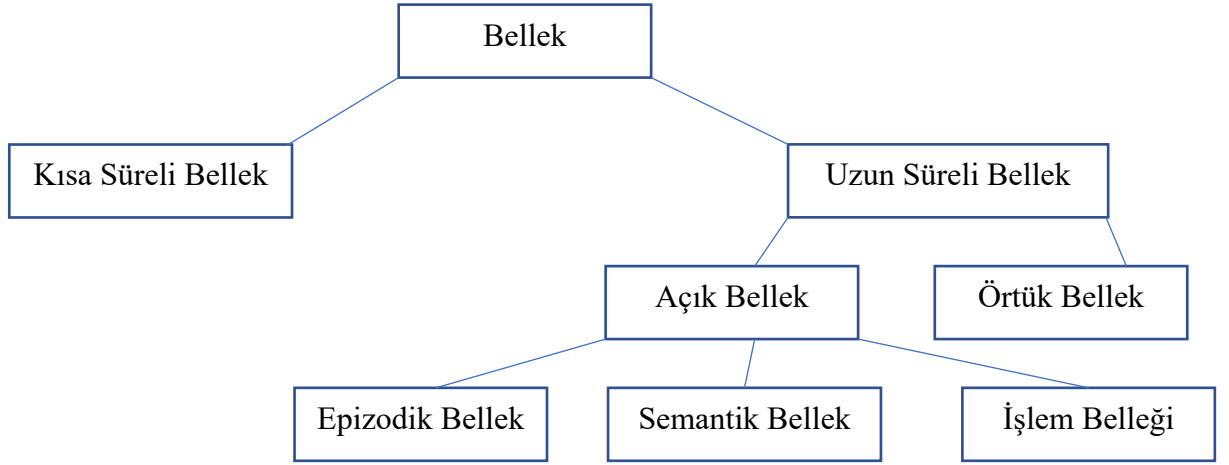
(3) Yangısal süreçlerin santral sinir sisteminde sitokinler ve nörotransmitterler yoluyla hasar oluşturduğu bilinmektedir. Yangısal mekanizmalar literatürde çok

çeşitli şekillerde tarif edilmiştir. Ancak bu mekanizmaların hepsinin ortak etkisi kan-beyin bariyerinin zarar görmesidir. Bozulan kan-beyin bariyeri nedeniyle beyin parankimine ve BOS'a çok sayıda sitokin ve hücre geçişi olmaktadır.

2.5. Sistemik Lupus Eritematozusta Bilişsel İşlevler

Bilişsel bozukluk, SLE ve NPSLE'de yaygın bir bozukluktur, bazı yayınlara göre SLE hastalarında %80 oranında görülebilmektedir (Mizrachi ve ark. 2022). Bütüncül olarak bakıldığında SLE hastalarında mevcut olan bilişsel bozuklukların çoğu eşik altı veya subklinik kusurlar olarak kendisini göstermektedir (Tay ve Mak 2017). Bilişsel bozukluk SLE'de, aktif sistemik lupus veya majör nöropsikiyatrik durumların yokluğunda ortaya çıkabilir, ancak aşikâr NPSLE'si olan hastalar daha fazla bilişsel bozukluk belirtileri gösterebilmektedir (Roebuck-Spencer ve ark. 2006). Bilişsel işlevler dikkat, yürütücü işlevler, bellek, görsel-uzaysal işleme, dil ve psikomotor hız gibi pek çok alanı içermektedir. Bu alanlar aşağıda detaylı şekilde ele alınmıştır.

- **Dikkat:** Dikkat, organizmanın kendisi ile ilgili olan uyanları çevresindeki diğer uyanlardan ayırarak tanımlayabilmesi ve diğer uyanları göz ardı ederek bu uyan üzerinde odaklanabilmesi (seçici dikkat) işlevidir. Dikkat, diğer bilişsel süreçler için bir ön hazırlayıcı gibidir ve dikkatin bozuk olduğu durumlarda diğer bilişsel alanlar da bozulacaktır. Dikkatin üç alt türü vardır: seçici dikkat, sürdürülebilir dikkat ve bölünmüş dikkat. Seçici dikkat, bir şey üzerine odaklanmayı gerektiren dikkati ifade eder. Sürdürülebilir dikkat, dikkatin bir süre bir durum veya konu üzerinde sürdürülebilme kapasitesini ifade eder. Bölünmüş dikkat ise aynı anda birden fazla durumla ilgilenebilme kapasitesini gösterir (Gaspelin ve ark. 2013). Klinik olarak muayene sırasında değerlendirilebileceği gibi daha detaylı ve objektif bir değerlendirme için ileri yönde sayı dizisi testi, bölünmüş dikkatin alt tür olarak değerlendirilebilmesi için işitsel üçlü sessiz harf sıralaması testi, bütüncül olarak karmaşık halinin değerlendirilebilmesi için sözel akıcılık testi kullanılabilir.
- **Bellek:** Kişinin karşılaştığı durum, kişi, yaşantıları veya bilgiyi kaydedip sonraki dönemde gerekli durumlarda çağırabilme yetisini ifade eder. Bellek, genel anlamıyla anlık, yakın ve uzun süreli bellek olarak üçe ayrılabilir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Belleğin sınıflandırılması.

Kısa süreli bellek, az miktarda bilgiyi kısa bir süre için kullanılabilir durumda tutabilme yeteneğini ifade etmektedir (Camina ve Güell 2017). Uzun süreli bellek ise bilgilerin depolandığı ve gerekli hallerde çağrılabilen belleği kapsamaktadır (Camina ve Güell 2017). Uzun süreli bellek genel itibarıyla açık ve örtük bellek olarak ikiye ayrılabilir (Ece ve ark. 2020). Açık bellek, belirli bir zaman ve mekânda yaşanan geçmiş deneyimlerin tutulduğu bellek alanıdır. Bu tür bilgiler bilinçli olarak (bilinç düzeyinde) geri çağrılabilir. Örtülü bellek ise kişinin kabiliyetleri gibi bilgilerin tutulduğu bellek alanıdır. Bu bellek türü altında epizodik, semantik ve işlem belleği ele alınabilir. Epizodik bellek bir olayı bağlamı içerisinde hatırlamayı içeren bellek bölümüken semantik bellek sistemi genel bilgileri ve kavramları içermektedir (Ece ve ark. 2020).

- Görsel-Uzamsal İşlevler: Görsel algı ve yeniden yapma yeteneğinin değerlendirilmesi, kapsamlı nöropsikolojik muayenenin gerekli bir bileşenidir. Görsel-uzamsal yetenek, biçim veya desen ayrımını kapsar. Renk, şekil ve diğer işsel özellikler, bir nesnenin veya ortamın uzamsal boyutlarından bağımsız olarak görsel-algısal sistem tarafından işlenir. Yeniden yapabilme yeteneği, bir nesneyi veya bir modeli komut ile kopyalamak için bileşen parçalarından çizme veya birleştirme kapasitesidir. Bu kavram, yeniden yapmanın bütünleştirici yönünü ölçer. Görsel yapılandırabilme yeteneği dikkat, görsel uzamsal algı, görsel motor koordinasyonu, planlama ve hata düzeltme becerileri gerektirir (de Brito-Marques ve ark. 2012).

- Yürütücü İşlevler: Yürütücü işlevler, bilginin işlenmesinden çok kullanılmasıyla ilgilidir. Yürütücü işlevler kişinin planlama, amaçlı etkinliklerini yürütebilme ve bu amaçlı davranışlarda etkin performans gösterebilme, problem çözebilme ve bilişsel esneklik gösterebilme yetisini gösterir. Öğrenilmiş bilginin kullanıma hazır hale getirilmesini, birden fazla zihinsel işlevin aynı anda yürütülebilmesini, yürütülen işlevlerin amaca uygun olup olmadığının kontrol edilebilmesini ve problem çözme, yeni stratejiler oluşturma, var olan stratejilerden gerekli olanları ayırt etme becerisini kapsar (Bilder 1987). Ayrıca ihtiyaca göre bir stratejiden diğerine geçebilme esnekliğini de içine almaktadır (Kuha ve ark. 2007).

Sistemik lupus eritematozus hastalarında en sık dikkat ve çalışma belleğinde bozukluklar olduğu bildirilmektedir (Barracough ve ark. 2019). Etkilenen diğer alanlar arasında psikomotor yavaşlama, yürütücü işlevlerde bozulma, yakın zamanda öğrenilen bilgilerin serbest olarak hatırlanmasındaki bozukluklar, bozulmuş görsel-uzamsal yapılandırma becerileri, dil akıcılığindeki azalma ve bilişsel görevleri yerine getirmede zorluklar yer almaktadır (Paran ve ark. 2008; Conti ve ark. 2012; Ceccarelli ve ark. 2019). Bu bilişsel bozukluklar hem NPSLE grubunda hem de aşikâr nöropsikiyatrik tutulumu olmayan SLE grubunda gözlemlenebilmektedir (Mizrachi ve ark. 2022). Wu ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan bir çalışmada aşikâr nöropsikiyatrik tutulumu olmayan 16 kadın hastada sağlıklı kontrollere göre görsel-uzamsal, yürütücü işlevler ve bellek alanlarında bozukluk olduğu saptanmıştır. Barracough ve arkadaşları (2019) tarafından yapılan bir çalışmada aşikâr nöropsikiyatrik şikâyeti olmak dışlama kriteri olarak kabul edilmiş ve 36 SLE hastasının çalışma belleği, yürütücü işlevler, duyuşsal işleme, görsel bellek, sözel bellek ve dikkat işlevleri değerlendirilmiş ve sağlıklı kontrollere göre SLE hastalarında dikkat ve duyuşsal işleme alanlarında belirgin bozukluk olduğu gösterilmiştir. 40 SLE hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada sözel bellek ve öğrenme alanında bozukluk saptanmıştır (Paran ve ark. 2008). Daha önceden santral sinir sistemi tutulumu olmadığı bilinen 59 hasta Beyinden Köken Alan Nötrotrofik Faktör (Brain Derived Neurotrophic Factor - BDNF) Met66 alel taşıyıcısı olup olmamasına göre ayrılarak birbirleriyle bellek, dikkat, yürütücü işlevler, görsel-

uzamsal işlevler, psikomotor hız ve motor işlevler bakımından kıyaslanmış ancak gruplar arasında bilişsel test puanları açısından fark saptanmamıştır (Oroszi ve ark. 2006). 10 yıllık bir izlem çalışmasında ise 43 SLE hastası değerlendirilmiş ve izlem sonunda görsel-uzamsal alanda bozulma olduğu saptanmıştır ve bu bulgu SLE'deki bilişsel yıkımın ilerleyici olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Ceccarelli ve ark. 2018).

Nöropsikiyatrik SLE hastalarının bilişsel işlevlerinin değerlendirildiği çalışmalar da bulunmaktadır. 2012 yılında Nowicka-Sauer ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 74 NPSLE hastası hem NPSLE olmadığı bilinen SLE hastaları ile hem de miks bağ doku hastalığı olan kontrollerle kıyaslanmıştır ve NPSLE grubunda her iki gruba göre iz sürme testinde belirgin bozukluk saptanmıştır ve bu da çalışma belleği, karmaşık dikkat, planlama ve set değiştirme gibi temel yürütücü işlevlerde bozulma olduğunu göstermektedir (Nowicka-Sauer ve ark. 2012). Yine Nowicka-Sauer ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan başka bir araştırmada Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, İleri ve Geri Yönde Sayı Dizisi Testleri, İz Sürme Testi, Stroop Testi, Küplerle Desen Testi gibi testler NPSLE ve NPSLE olmayan hastalara uygulanmıştır. Çalışma sonucunda gruplar birbiriyle kıyaslandığında yapılan testlerin tümünde NPSLE grubunda testlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozukluklar saptanmıştır. Bu da dikkat, yürütücü işlevler, çalışma belleği, görsel uzamsal beceriler ve planlama becerilerinin de dahil olduğu birden fazla alanı etkileyen bilişsel bir bozukluğu göstermektedir (Nowicka-Sauer ve ark. 2011).

2.6. Sistemik Lupus Eritematozusta Beyin Görüntüleme Bulguları

Bilişsel işlevlerdeki bozukluklar dışında SLE hastalarında nörogörüntüleme çalışmaları ile de santral sinir sistemi tutulumunun olduğuna dair bulgular elde edilmektedir. Bu bulgular tıpkı bilişsel bozuklukta olduğu gibi hem SLE hem de NPSLE hastalarında saptanabilmektedir (Seet ve ark. 2021). Bu alanda yapılan çalışmalarda hem yapısal hem de fonksiyonel görüntülemelere yer verilmektedir.

2.6.1. Yapısal Beyin Görüntüleme Çalışmaları

Yapısal manyetik rezonans görüntüleme, beynin anatomisini ve patolojisini hastalıklar özelinde incelemek için kullanılan invaziv olmayan bir tekniktir. Bu bölümde yapısal beyin görüntüleme yöntemlerinden volümetrik MR ve difüzyon tensör görüntüleme çalışmalarına yer verilecektir.

- **Volümetrik Görüntüleme Çalışmaları:** Yapısal olarak yapılan incelemeler esnasında beynin belli bölgelerinin veya tümünün aynı yaş, cinsiyet ve demografik özelliklere uygun normlar içerisinde hacim ölçümünün yapılması işlemine volümetrik manyetik rezonans görüntüleme adı verilir (Strakowski ve ark. 2002). Literatüre bakıldığında SLE ve NPSLE ile ilgili çok sayıda volümetrik inceleme çalışması bulunmaktadır. Volümetrik çalışmaların çoğunda SLE hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır. 2018 yılında Liu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada aşikâr nöropsikiyatrik tutulumu olmadığı bilinen 89 SLE hastası konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile taranmış ve bu hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla hem beyaz hem de gri cevher hacminde azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmada bu hacim kaybının kadın cinsiyette daha fazla olduğu da gösterilmiştir (Liu ve ark. 2018b). Appenzeller ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış oldukları çalışmada 107 SLE hastası hipokampus hacimleri bakımından hem kontrollerle kıyaslanmış hem de 19 aylık takip sonucunda yeni bir MRG ile değerlendirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda çalışma başlangıcında hastaların %43,9'unda, takiplerde ise %66,7'sinde hipokampal atrofi saptanmıştır. Bu atrofının hastalık süresi ve kortikosteroid dozu arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur. Ayrıca bilişsel bozukluk varlığı saptanan hastalarda hipokampal atrofının şiddetinin de yüksek olduğu bulunmuştur (Appenzeller ve ark. 2006). 2018 yılında yayımlanmış olan bir çalışmada 70 SLE hastası ve 25 sağlıklı kontrol kıyaslanmış ve bu kıyaslama sonucunda hipokampus ve korpus kallozumda belirgin hacim kaybı saptanmıştır (Cannerfelt ve ark. 2018). Kamintsky ve arkadaşlarının (2020) yapmış olduğu başka bir çalışmada 65 SLE hastası 9 sağlıklı kontrolle kıyaslanmış ve genel olarak kortikal hacim kaybının yüksek kan beyin bariyeri geçirgenliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır. 2023 yılında yayınlanan bir sistematik gözden geçirmede kontrollerle karşılaştırıldığında SLE hastalarında sağ ve sol hipokampus, korpus kallozum kesit alanı ve toplam gri madde hacminin daha düşük olduğu

bildirilmiştir (Cox ve ark. 2023). 2019 yılında Magro-Checa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NPSLE vakalarında santral sinir sistemi beyin manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında laküner infarkt, gliozis, beyaz madde yoğunluk artışı gibi bulguların saptandığı bildirilmektedir.

Konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinin inceledikleri kesit alanları ve ihtiva ettikleri teknikler açısından yetersiz kalabilmektedir (Moore ve ark. 2020). Son zamanlarda görüntüleme teknolojilerindeki gelişmelere paralel olarak hastalığın sinir sisteminde yaratmış olduğu tahribat daha net şekilde ortaya koyulmaktadır ve bu açıdan fonksiyonel MR, DTG, MR spektroskopisi gibi yöntemler yol gösterici olmaktadır (Costallat ve ark. 2018; Jung ve ark. 2010).

- **Difüzyon Tensör Görüntüleme Çalışmaları:**

Yapısal değişiklikleri anlamak için en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri difüzyon tensör görüntüleme (DTG)'dir. Bu görüntüleme yöntemi su moleküllerinin basit difüzyonunun görüntülenmesine dayanmaktadır (Mechelli ve ark. 2005). Su molekülleri, bir düzlemde önlerine herhangi bir engel çıkmadığı sürece 360 derece hareket edebilmektedirler. Ancak önlerine çıkan engeller moleküllerin hareket yönünü de etkilemektedir. Esas olarak DTG akson lifleri boyunca su moleküllerinin hareketinin incelendiği bir görüntüleme yöntemidir. Su molekülleri, beyaz maddede oluşan hasarlarda farklı yönlere doğru hareket eder ve su moleküllerinin anizotropik hareketleri bozulur. Bu sayede beyindeki değişiklikler fark edilebilir hale gelir. Difüzyon tensör görüntüleme görünür difüzyon katsayısı (ADC veya MD (ortalama difüzyon/yayınım) ve fraksiyonel anizotropi (FA) olmak üzere iki temel parametre ölçülmektedir. Bu parametrelerden ADC/MD difüzyon ile moleküler yer değiştirmenin ortalama büyüklüğünü yansıtır. Bu değer ortamın izotropisi arttıkça artar. Fraksiyonel anizotropi dediğimiz kavram ise difüzyonla yer değiştirmenin yönlülüğünü gösterir. 0 (izotropik) ile 1 (anizotropik) arasında değişmektedir. Örnek vermek gerekirse BOS'un FA değeri 0'dır. Bu değer su molekülünün difüzyonunu kısıtlayan katı yüzeyler arttıkça 1'e yaklaşacaktır.

Sistemik lupus eritematozus hastalarının DTG ile değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır, bu çalışmalarda sıklıkla SLE ve NPSLE hastaları sağlıklı kontrollere karşılaştırılmıştır. Zhao ve arkadaşlarının (2018) yapmış oldukları çalışmada NPSLE olmadığı bilinen 28 hasta sağlıklı kontrollerle DTG ile kıyaslanmıştır. Yapılan analizler sonucunda hareket ve yürütücü işlevlerden sorumlu olduğu düşünülen kortikospinal traktta ve superior longitudinal fasikülün temporal sonlanımlarında FA değerlerinde hastalarda kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşüklük saptanmıştır ve bu bulgular NPSLE'nin öncülü olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Zhao ve ark. 2018). Başka bir çalışmada NPSLE olmadığı bilinen 51 hastanın sağlıklı kontrollere göre korpus kallozumun genusunda ve kortikospinal trakt FA'larının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmış, bu bölgelerdeki FA değerleri ile Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised (ACER) gibi genel bilişsel kapasitedeki bozulma ile pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır (Wiseman ve ark. 2017). 37 aktif hastalığı olmayan ve NPSLE olmayan hasta ve 25 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada SLE hastalarında parietal, oksipital ve frontal loblar, singulum, hipokampus, uncinat fasiküller ve korpus kallozum FA'sının anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir. 2019 yılında yapılan başka bir çalışmada ise SLE hastaları ile sağlıklı kontroller kıyaslandığında parahipokampal FA değeri anlamlı düzeyde düşük saptanmış ve bunun nöronal otoantikorlarla ve uzamsal bellek işlevlerinde düşük performans ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Mackay ve ark. 2019). 18 aylık bir izlem çalışmasında hastalık aktivitesi olmayan ve tedavi alan NPSLE olmayan 15 hastada izlem sonunda parahipokampal girus, talamus, presentral girus, postsentral girus, angular girus, parietal lob ve serebellumda FA'nın düşük olduğu ancak bilişsel test puanlarında değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışma bilişsel testler puanlarında değişiklik olmasa da mikroyapısal değişikliklerin ortaya çıkabileceğine kanıt sunmaktadır (Kozora ve ark. 2018). 2018 yılında yayınlanan DTG çalışmalarının gözden geçirildiği bir yayında SLE hastalarında kontrol gruplarına göre korpus kallozum, frontobazal, prefrontal ve temporal beyaz cevher yolları, talamus, singulum lifleri ve kortikospinal yollar gibi beyin bölgelerinde FA'nın düşük olduğu; korpus kallozum, kortikospinal yol, corona radiata ve singulumda MD'nin yüksek olduğu saptanmış ve bu bulguların SLE hastalarında beyaz maddede hasarını desteklediği belirtilmiştir (Costallat ve ark.

2018). Yeni tanı konmuş ve 17 SLE hastası 12 ay süre ile izlenmiş ve nöropsikiyatrik semptomları yokken görüntüleme açısından anormallik olup olmadığı araştırılmıştır. 12 aylık izlem sonucunda ilk görüntülemelere göre iç kapsülün sol arka kolunda MD'de anlamlı bir artış ve sol kortikospinal sistemde FA'da anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (Silvagni ve ark. 2021). Corrêa ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlamış oldukları bir çalışmada bellek kusuru tarifleyen 20 SLE hastası bu şikayetleri olmayan 47 SLE hastası 22 sağlıklı kontrolle kıyaslanmıştır. Kontrollerle karşılaştırıldığında, bellek kusuru olan ve olmayan SLE hastalarında FA değerinin bilateral anterior talamik radyasyon, inferior fronto-okspital fasikül, superior longitudinal fasikül, uncinat fasikül, kortikospinal yol, genu ve korpus kallozumun gövdesi gibi alanlarda daha düşük olduğu bildirilmiştir (Corrêa ve ark. 2018). Nöropsikiyatrik SLE olmadığı bilinen 10 hasta 9 sağlıklı kontrolle kıyaslanmış ve bu çalışmada ise hastalarda korpus kallozumun tüm bölümlerinin MD'sinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik, korpus kallozumun orta gövdesinde FA'da düşüklük ve sol singulum demetinde inen kısmında MD'de yükseklik olduğu bildirilmiştir (Shapira-Lichter ve ark. 2016).

Genel olarak bakıldığında SLE dışında NPSLE'de benzer bulgular tekrarlanmaktadır (Mizrachi ve ark. 2022). Nöropsikiyatrik SLE hastalarının SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılan bir çalışmada. NPSLE hastalarında frontal lob yolaklarında FA'da yükseklik olduğu bulunmuştur ve bu sonucun hastalığın tanı zamanı ve hastalık aktivitesiyle pozitif yönde ilişkili olduğu saptanmıştır (Sarbu ve ark. 2017). Hugles ve arkadaşlarının (2007) yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla NPSLE hastalarında talamus, korpus kallozum, parietal ve frontal beyaz cevherdeki FA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklük bildirmiştir. Ayrıca bu çalışma NPSLE hastalarında ana beyaz cevher liflerine çapraz yönde olan lif sayısında önemli bir artış göstermiştir ve bu sonuç da hatalı beyaz cevher bağlantılarının oluştuğunu göstermektedir. 2016 yılında yapılan bir çalışmada NPSLE hastalarında korpus kallozum, sol inferior fronto-okspital fasikül, sol ve sağ uncinat fasikül ve iç kapsülün sağ iç kolu ve sağ korona radiatada düşük FA değerleri gösterilmiştir (Shastri ve ark. 2016). Preziosa ve arkadaşları (2020) 12'si NPSLE hastası olmak üzere toplam 32 SLE hastasını sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında DTG'de global olarak

beyaz cevher yolaklarının bozulduğunu göstermişlerdir. Özellikle serum anti-dsDNA otoantikörlerinin düzeyleri yüksek olan hastalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bu bozulmanın daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Liang ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınlanan başka bir çalışmada 27 NPSLE hastası 34 sağlıklı kontrolle kıyaslanmıştır. Bu çalışmada NPSLE grubunda fornikte ve iç kapsülün sol ön kolunda düşük FA değerleri gösterilmiştir. Nörobilişsel olarak değerlendirme yapılsa da bu alanlardaki bozukluğun bilişsel fonksiyonlar ve özellikle bellek ile ilişkili olabileceğini ileri sürülmüştür (Liang ve ark. 2023).

2.6.2. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Çalışmaları

Fonksiyonel MR görüntüleme, genel olarak beyin işlevlerini ölçmek için kullanılan girişimsel olmayan bir görüntüleme yöntemidir (Gover 2011). Dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans açık bir görev olmadığında dinlenme durumunda meydana gelen bölgesel etkileşimleri değerlendirmek için kullanılmaktadır. Katılımcılara fMRG esnasında bilişsel işlevleri görüntülemeyi sağlayacak görevler verilir ya da dinlenme durumunda kalması söylenir ve bu esnada beyinde gerçekleşen değişiklikler kaydedilir. Genellikle değişik bilişsel görevlerde santral sinir sisteminin farklı bölgelerinde kan oksijenizasyonu sinyalleri (BOLD) kaydedilir ve nöronal metabolizma hakkında dolaylı bir bilgi sahibi olunur. Dinlenme halindeki beyin aktivitesinin ölçümleri, bölgesel homojenliği (Regional Homogeneity-ReHo) ve kan-oksijen düzeyine bağımlı (BOLD) sinyaldeki düşük frekanslı dalgalanmaların (The Amplitude of Low-Frequency Fluctuations-ALFF) genliğindeki bölgesel değişiklikleri içerir (Wang ve ark. 2019).

Fonksiyonel MR görüntüleme yönteminin kullanılarak sistemik lupus eritematozus hastalarının değerlendirildiği çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Liu ve arkadaşları (2018b), NPSLE olmayan 114 hastadan oluşan büyük bir kohortu, 75 sağlıklı kontrolle karşılaştırdıklarında, limbik lobda (parahipokampal girus ve uncus) istirahat ReHo değerlerinin yüksek ve fusiform girus ve sol talamusta ReHo değerlerinin düşük olduğunu bildirmiştir. Anksiyete ve depresyon skorları, motor ve duyuşsal işlev, hafıza, görsel-mekânsal işleme, işitme ve dil anlama ve yüz tanıma ile ilişkili olan parasantral lobül, postsantral girus, prekuneus, kuneus, fusiform ve superior temporal girustaki ReHo değerleri ile negatif yönde ilişki

olduğu gösterilmiş ve bunun bilişsel alanlardaki bozulmayı açıklıyor olabileceği ifade edilmiştir. Başka bir çalışmada NPSLE olmayan 33 hastada ve 32 sağlıklı kontrolde kortikal kalınlık ve Olağan Durum Ağı (Default Mood Network-DMN) arasındaki ilişki kıyaslanmıştır. Fusiform girus ve lingual girusta (duygusal yüz işleme, görsel nesne tanıma ve dikkat ile ilgili alanlar) ve superior frontal kortekste (biliş ve yönetici işlevle ilgili) kortikal kalınlık azalmış olarak saptanmış ve hasta grupta DMN'deki bağlantılanmalarda artış saptanmıştır. Bu çalışma DMN ile kortikal kalınlık arasında ilişki olduğunu göstermesi bakımından önemlidir (Niu ve ark. 2018). 2023 yılında yayınlanmış başka bir çalışmada NPSLE olmadığı bilinen 50 SLE hastası 50 sağlıklı kontrolle kıyaslanmıştır. Kıyaslama sonucunda kontrollere göre hastalarda DMN ile frontoparietal ağ, singülooperküler ağ ve serebellar ağ arasında fonksiyonel bağlantılarda azalma bildirilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçların NPSLE olmayan hastalarda bilişsel bozulma ile ilgili anormal ağ içi ve ağlar arası fonksiyonel bağlantılanmanın yanı sıra tüm beyin işlevsel ağının topolojik özelliklerinin bozulduğunu gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (Tan ve ark. 2023). 2023 yılında yayınlanan başka bir çalışmada 44 NPSLE hastası, 20 NPSLE olmadığı bilinen SLE hastası ve 35 sağlıklı kontrolle bilişsel testler ve görüntüleme bulguları açısından kıyaslanmıştır. Sonuç olarak NPSLE hastaları, yaş ve cinsiyet açısından sağlıklı gönüllülerle eşleştirilerek karşılaştırıldığında amigdala hacminin azalmasıyla birlikte iki temel medial temporal lob yapısında (hipokampus ve amigdala) azalmış fonksiyonel bağlantılanma gösterilmiştir (Pentari ve ark. 2023). Yapılan bir başka çalışmada 77 SLE hastasına bilişsel testler uygulanmış ve 37 bilişsel bozukluğu olan ve 40 bilişsel bozukluğu olmayan hasta iki gruba ayrılmıştır. Daha sonra bu hastalar 71 sağlıklı kontrolle fonksiyonel görüntüleme bulguları açısından kıyaslanmıştır. SLE hastalarında DMN disfonksiyonuna işaret eden fonksiyonel bağlantılanmada azalma saptanmıştır. DMN, kendine referanslı düşünme, hafıza ve hatırlama ile ilişkilidir ve DMN işlevi, bilişsel performansla pozitif olarak ilişkilidir. Bu nedenle, DMN disfonksiyonunun bilişsel bozuklukla doğrudan ilişkili olabileceği bu çalışmada gösterilmiştir (Hanly ve ark. 2023). 2021 yılında yapılmış bir çalışmada 32 NPSLE hastası 18 sağlıklı kontrolle kıyaslanmıştır. Bahsi geçen 32 hasta heterojen bir grup olup duygudurum bozukluğu, bilişsel bozukluk, psikoz gibi birden çok tanı bu gruba dahil edilmiştir. Özbildirim formuyla depresyon ve anksiyete açısından değerlendirilen bu hastaların depresyon semptom şiddetleri

sağ medial orbitofrontal kortekste nispeten daha azalmış bağlantılanma ile birlikte her iki hemisferdeki lateral ve medial orbitofrontal korteks bölgelerindeki hemodinamik bozulma ile spesifik olarak ilişkilendirilmiştir (Antypa ve ark. 2021). 12 NPSLE hastası ve 20 NPSLE olmadığı bilinen SLE hastası ve 32 sağlıklı kontrollün fonksiyonel görüntülemeler açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla SLE hastalarında DMN'nin sağ orta singulat korteksinde artmış fonksiyonel bağlantılanma bildirilmiştir. Orta singulat korteks, dikkat, motor ve duyuşal işleme süreçlerinin altında yatan büyük ölçekli beyin ağlarına katılan özel bir neokortikal beyin bölgesidir ve bu nedenle araştırmacılar bu ağın bağlantılanmasındaki artışın bir kompanzasyon mekanizması olabileceğini bildirmişlerdir (Bonacchi ve ark. 2021). Ayrıca aynı çalışmada tüm SLE hastaları kontrollerle kıyaslandığında çalışma belleği ile ilişkili olabilecek arka singulat kortekste artmış bir bağlantılanma bildirilmiştir (Bonacchi ve ark. 2021). 2017 yılında Nystedt ve arkadaşlarının yapmış olduğu dinlenme durumu fMRG çalışmasında NPSLE hastalarında DMN bağlantılarında azalmalar, somatomotor ağlar (Somato-Motor Network/SMN) içerisindeki bağlantılarda ve bu ağın merkezi yürütücü ağı (Central Executive Network/CEN) ve ventral dikkat ağına (Ventral Attention Network/VAN) olan bağlantılarında dikkat çekici artışlar saptamışlardır (Nystedt ve ark. 2017). 2015 yılında Barraclough ve arkadaşları tarafından yayınlanmış bir gözden geçirmede yapılan fMRG çalışmaları çoğunlukla çalışma belleği, yürütücü işlevler, dil becerileri ve hafıza gibi nöropsikolojik değerlendirmede bozuk çıkan alanlar üzerinde yürütüldüğü görülmüştür (Barraclough ve ark. 2015). Yine aynı gözden geçirmeye göre çoğu çalışmada SLE hastaları sağlıklı kontrollerle benzer şekilde görevleri yerine getirirler de BOLD sinyallerinde anlamlı farklılıkları bulunmuştur. Özellikle çalışma belleği, öğrenme ve yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu bilinen fusiform girus, prefrontal korteks, suplementar motor alan, kaudat nükleus ve parietal bölgelerde BOLD sinyal artışı saptanmıştır (Barraclough ve ark. 2015). Ayrıca bu gözden geçirmede, yapılacak görüntüleme çalışmalarının daha fazla biyobelirteç (otoantikör, daha detaylı nöropsikiyatrik değerlendirme vb.) kullanılmasının sonuçların daha da güvenilir hale gelmesinin önünü açacağı da belirtilmektedir.

2.7. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada NPSLE tanısı ile takip edilen hastaların bilişsel işlevlerindeki bozuklukların ve beyindeki yapısal değişikliklerin değerlendirilmesi ve bilişsel işlevlerdeki bozukluklar ile otoantikolar (anti-ribozomal P proteini, anti-dsDNA) ve volümetrik MRG, DTG bulguları arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

2.8. Araştırmanın Soruları ve Hipotezleri

Araştırmanın önemli soruları aşağıda sıralanmıştır:

- 1) Sağlıklı bireylere göre NPSLE hastalarında bilişsel işlevlerde bozulma mevcut mudur?
- 2) Sağlıklı bireylere göre NPSLE hastalarında volümetrik MR ve DTG bulguları bakımından farklılıklar bulunmakta mıdır?
- 3) Nöropsikiyatrik SLE’de ortaya çıkan bilişsel işlevlerdeki bozukluk ile anti-ribozomal p proteini ve anti-dsDNA otoantikoları arasında ilişki var mıdır?
- 4) Nöropsikiyatrik SLE’de ortaya çıkan bilişsel işlevlerdeki bozulma ile volümetrik MR ve DTG bulguları arasında ilişki var mıdır?

Araştırmanın hipotezleri aşağıda sıralanmıştır:

- 1) Sağlıklı kontrollere göre NPSLE hastalarında bilişsel işlevlerde bozulma mevcuttur.
- 2) Sağlıklı kontrollere göre NPSLE hastalarında volümetrik MR ve DTG’de yapısal değişiklikler mevcuttur.
- 3) Anti-dsDNA ve anti-ribozomal P protein varlığında NPSLE hastalarında bilişsel bozulma daha ağırdır.
- 4) Bilişsel işlevlerdeki bozulma ile volümetrik MRG ve DTG bulguları ilişkilidir.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Araştırmanın Deseni

Araştırma, kesitsel gözlem çalışması olarak planlanmıştır. Çalışmaya hasta ve sağlıklı kontrollerin dahil edilmesi Eylül 2022 -Temmuz 2023 tarihleri arasında gerçekleşmiştir.

3.2. Araştırmanın Örnekleme ve Evreni

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde nöropsikiyatrik SLE tanısı ile takip edilen hastalar romatoloji doktoru tarafından değerlendirilmiş ve psikiyatrik değerlendirme için psikiyatri polikliniğine yönlendirilmiştir. Yönlendirilen hastalar nörobilişsel testler, otoantikör tetkiki için kan alımı ve volümetrik MR ve DTG hakkında bilgilendirilmiştir. Bu bilgilendirme sonucunda çalışmaya katılımı gönüllü olarak kabul eden ve hastalar için oluşturulmuş bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan 24 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalarla yaş, cinsiyet ve eğitim açısından eşleştirilmiş olan 12 sağlıklı katılımcının olduğu kontrol grubu Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde görevli çalışanlar ve yakınlarından çalışmaya katılmayı kabul edenler arasından oluşturulmuş, volümetrik MR, DTG ile ilgili bilgilendirilmiş ve sağlıklı gönüllüler için oluşturulan bilgilendirilmiş olur formunu imzalayanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu, yaş, cinsiyet ve eğitim durumu bakımından hasta grubuyla iki hastaya bir kontrol olacak şekilde eşleştirilmiştir.

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (KA-21057 protokol numaralı çalışma için verilmiş olan 31.08.2021 tarihli 2021/20-08 sayılı karar) ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan (21-AKD-109 protokol numaralı çalışma için verilmiş olan 11.10.2021 tarihli E-66175679-514.99-562113 sayılı karar yazısı) onay alınmıştır. Anti-ribozomal P otoantikörünün temini ve radyolojik görüntülemeler için Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden

19953 proje kimlik numarası ve TTU-2022-19953 proje kodu ile maddi destek alınmıştır.

Araştırmaya dahil etme kriterleri

Hasta Grubu:

- EULAR/ACR 2019 tanı kriterlerine göre romatolog tarafından SLE tanısı konmuş olması,
- Romatoloji bölümünde nöropsikiyatrik SLE tanısı ile takip edilmesi,
- 18-60 yaş arası yaş grubundan olmak
- En az 5 yıllık eğitim düzeyi olması

Sağlıklı Kontrol Grubu:

- Herhangi bilinen bir dahili, nörolojik ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olmaması
- 18-60 yaş arası yaş grubundan olmak
- En az 5 yıllık eğitim düzeyi olması

Araştırmadan dışlama kriterleri:

Hasta Grubu:

- 18 yaşından küçük olmak veya 60 yaşından büyük olmak,
- Eğitim düzeyinin 5 yıldan az olması,
- Vücudunda manyetik rezonans görüntüleme cihazı ile uyumsuz implant vb. taşıyan hastalar
- Geçmişte otoimmün, nörolojik ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olması,
- Psikiyatrik hastalık nedeniyle halihazırda ilaç kullanıyor olmak,
- Bilinç kaybına yol açan kafa travması öyküsü,

- Konvansiyonel MR görüntülemesinde yapısal değişikler veya daha önce geçirilmiş iskemik/hemorajik inme sekelleri olması (büyük sulama alanı infarktları)

Sağlıklı Kontrol Grubu:

- 18 yaşından küçük olmak veya 60 yaşından büyük olmak,
- Eğitim düzeyinin 5 yıldan az olması,
- Klinik testleri ya da nöropsikolojik testleri etkileyecek herhangi bir hastalığa sahip olmak,
- Herhangi bir romatolojik veya psikiyatrik bozukluğa sahip olmak,
- Bilinç kaybına yol açan kafa travması öyküsü,
- Vücudunda manyetik rezonans görüntüleme cihazı ile uyumsuz implant vb. taşıyan hastalar
- Konvansiyonel MR görüntülemesinde yapısal değişikler veya daha önce geçirilmiş iskemik/hemorajik inme sekelleri olması

3.3. Uygulama

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde romatoloji doktoru tarafından SLE tanısı konulan ve nöropsikiyatrik SLE tanısı ile romatoloji polikliniğinde takip edilen hastalar romatoloji doktoru tarafından değerlendirilmiş ve psikiyatrik değerlendirme için psikiyatri polikliniğine yönlendirilmiştir. Yönlendirilen hastalara bilişsel testler, otoantikör tetkiki için kan alımı, volümetrik MR ve DTG hakkında bilgilendirme yapılmıştır. Bu bilgilendirme sonucunda çalışmaya katılımı gönüllü olarak kabul eden ve hastalar için oluşturulmuş bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan hastalar dışlama ve dahil etme kriterleri göz önünde bulundurularak çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, mesleği, sigara-alkol-madde kullanımı, hastalarda daha önceden bilinen dahili ve psikiyatrik hastalık ve ailede bilinen dahili ve psikiyatrik hastalık öyküsü olup olmadığını, SLE hastalığının klinik özelliklerini, kullanılan ilaçları, laboratuvar tetkiklerini ve çalışma dışlanma kriterlerini içeren bir olgu

rapor formu doldurulmuştur. Hasta katılımcı grubun hastalık aktivitesini ve organ ve sistem hasarını değerlendirmek için Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi 2000 (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)) ve The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index (SDI) uygulanmıştır. Hastaların kortikosteroid dozları Katzung ve Trevor'un Klinik Farmakoloji kitabı baz alınarak eşdeğer metilprednizolon dozuna dönüştürülmüştür (Katzung ve Trevor 2014). Daha sonrasında yine aynı gün içerisinde hasta katılımcılara psikopatoloji açısından Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal 5. El Kitabı (DSM-5) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (The Structured Clinical Interview for DSM-5® (SCID-5)) uygulanarak mevcut psikopatoloji değerlendirilmiştir. Katılımcılara Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Ölçeği verilmiş ve kendilerinin doldurmaları istenmiştir. Hemen ardından bilişsel test bataryası uygulanmıştır. Bu test bataryası Modifiye Mini Mental Test, Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R) Görsel Reprodüksiyon 1 ve 2 Alt Testi, Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, Sözel Akıcılık Testi, İleri ve Geri Sayı Dizisi Testleri, İz Sürme Testi A ve B Formu, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi ve Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R)-Küplerle Desen Alt Testini içermektedir. Bu testlerin verilmesi yaklaşık olarak 100 dakika sürmüştür ve tek seferde yapılmıştır. Katılımcıların bilgilendirilmesi, çalışmaya katılmayı kabul eden katılımcıların olgu rapor formlarının doldurulması, SLEDAI-2K ve SDI formlarının romatoloji doktoru tarafından doldurulması, SCID-5, Beck Depresyon Envanteri ve Beck Anksiyete Ölçeği, bilişsel test bataryasının uygulanması hastaların yönlendirildiği gün yapılmış ve akabinde hasta katılımcılardan çalışma kapsamında anti-ribozomal P proteini için 3-4 ml kadar bir tüp kan alınmıştır. Aynı hafta içerisinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda volümetrik beyin MR ve beyin DTG tetkikleri yapılmıştır.

Çalışmaya katılan hastalarla yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi bakımından eşleşen 12 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde görevli çalışanlar ve yakınlarından oluşturulmuş ve SCID-5 görüşmesi ile herhangi bir psikopatoloji saptanmayanlar kontrol grubuna alınmıştır. Kontrol grubuna volümetrik beyin MR ve beyin DTG tetkiki ve bilişsel

test bataryası uygulanmıştır. Tüm ölçeklerin ve bilişsel bataryaların uygulanması Dr. Tahsin Rollas tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.4. Araştırmada Kullanılan Gereçler

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu: Kişinin yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim durumu, medeni durumu, mesleği, sigara-alkol-madde kullanımı, daha önceden bilinen dahili ve psikiyatrik hastalıklarının olup olmadığı, ailede bilinen dahili ve psikiyatrik hastalıkların olup olmadığı, SLE hastalığının klinik özelliklerini, kullanılan ilaçları, laboratuvar tetkikleri ile ilgili bilgilerin yer aldığı bir form kullanılmıştır.

3.4.2. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal 5. El Kitabı (DSM-5) için Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (The Structured Clinical Interview for DSM-5® (SCID-5)): DSM-5'e göre tanı koymak için kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur. DSM-5 kategorizasyonu ve tanı ölçütlerine aşına olan bir klinisyen veya başka bir kalifiye ruh sağlığı profesyoneli tarafından uygulanabilir. SCID-5, 10 modülden oluşmaktadır. 32 tanısal kategoride ayrıntılı tanı ölçütleri, 17 tanısal kategoride ise yalnızca araştırmacı sorular yer almaktadır. Görüşmeye katılan katılımcılar, ruhsal bozukluğu olan kişiler veya bu kişilerin akrabaları olabileceği gibi klinik çalışmalarda tarama amacıyla medikal hastalığı olan ya da olmayan kişiler de dahil olmak üzere geniş bir kitleye uygulanabilir. SCID-5'in Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Elbir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Elbir ve ark. 2019). Bu görüşme formu hem hasta katılımcı grubuna hem de sağlıklı kontrol grubuna uygulanmıştır.

3.4.3. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi 2000 (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)): Sistemik lupus eritematozusun aktivitesini ölçmek için geliştirilmiş klinik bir değerlendirme formudur (Gladman ve ark. 2002). Yirmi dört tane hastalık belirti/bulgusuna değişik puanlar verilerek son 30 gündeki hastalık aktivitesi değerlendirilir. SLEDAI2K skoru için literatüre

bakıldığında hastalık aktivitesi için kesme puanı 3 ya da 4 olarak belirtilmektedir (Yee ve ark. 2011). Bu indeks, yalnızca hasta katılımcı grubuna uygulanmıştır.

3.4.4. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index (SDI): Sistem ve organ tutulumu sonucunda SLE'nin yarattığı hasarı değerlendirmek için kullanılan bir klinik formdur (Gladman ve ark. 2000). Sistem ve organ tutulumuna dair 39 tane soru bulunmaktadır ve puanlanarak hasar hesaplanmasına yardımcı olur. Bu indeks, yalnızca hasta katılımcı grubuna uygulanmıştır.

3.4.5 Beck Depresyon Envanteri: Hasta veya katılımcı tarafından doldurulan Aaron T. Beck tarafından geliştirilmiş, çoktan seçmeli 21 soruluk bir envanterdir (Beck 1996). Bu form genellikle depresyon taramasında kullanılmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır (Hisli 1989). Bu test hasta katılımcı grubuna uygulanmıştır. 17 puan ve üstü depresyon olarak kabul edilir.

3.4.6. Beck Anksiyete Ölçeği: Hasta veya katılımcı tarafından doldurulan Aaron T. Beck tarafından yaratılmış, çoktan seçmeli 21 soruluk bir envanterdir (Beck ve ark. 1988). Bu form genellikle anksiyete taramasında kullanılmaktadır. Bu test hem hasta katılımcı grubuna hem de sağlıklı kontrol grubuna uygulanmıştır.

3.4.7. Modifiye Mini Mental Test (3MS): Modifiye-Mini-Mental Test, 1987 yılında mini mental test baz alınarak Teng ve Chui tarafından geliştirilmiştir (Teng ve Chui 1987). Bu test oryantasyon, hafıza, dikkat, hesaplama, hatırlama, lisan, motor fonksiyon ve algılama, görsel-uzamsal yetenekler, frontal lob işlevleri, retrograd bellek değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Ayhan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Ayhan ve ark. 2018). Bu test hem hasta katılımcı grubuna hem de sağlıklı kontrol grubuna uygulanmıştır. Bu testin sonucu için literatürde 77 puan kesme puanı olarak gösterilmektedir

(Bland ve Newman 2001). Bu puan ve altındaki değerler bilişsel bozukluğu göstermektedir.

3.4.8. Sayı Dizisi Testi (Digit Span Test): WAIS-R'ın (Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt ölçeği olan Sayı Dizisi Testi ileriye ve geriye doğru olarak iki bölümden oluşur (Wechsler 1987, Lezak 1995). Değerlendirmede, ileri ve geri sayı dizileri tekrarlanır ve katılımcının iki kez üst üste bilemediği yerde kesilerek puanlama yapılır. Bu testle kısa süreli bellek, çalışma belleği ve dikkat ölçülür (Lezak 1995).

3.4.9. İz Sürme Testi (Trail Making Test): Bu testin A ve B bölümü bulunmaktadır. A bölümünde 1'den 25'e kadar sayılar daireler içine yerleştirilmiştir ve katılımcıdan bunları sırayla birleştirmesi beklenir. B formunda harfler de vardır ve bir sayı bir harf şeklinde birleştirmesi beklenir. İki bölümde de süre tutulur ve bitirme zamanı not edilir. Bu test dikkat, zihinsel esnekliği, görsel tarama ve motor-hızı değerlendirir (Spreeen ve Strauss 1998). Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Türkes ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Türkes ve ark. 2015). Bu test için kesme değerleri A formunda 39,5 saniye, B formunda 180 saniyedir (Dobbs ve Shergill 2013).

3.4.10. İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (Auditory Consonant Trigram Test): Toplamda 20 üçlü sessiz harf dizisinden oluşur. İlk beş maddede deneğe üç harf söylenir ve ardından üç harfi tekrar etmesi istenir. 6-20. maddeler içinse üç harfi takiben bir sayı söylenir. Sayıyı duyduktan sonra bu sayının rakamlarını sondan başa tek tek tekrarlı şekilde sayması istenir. Üç, dokuz veya on sekiz saniyelik gecikme süresi boyunca katılımcı saymaya devam eder ve sonrasında durdurulur. Durdurulduktan sonra katılımcının söylenen üç harfi tekrar etmesi istenir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Anıl ve arkadaşları (2003) tarafından yapılmıştır (Anıl ve ark. 2003). Bu testin amacı yetişkinlerde kısa süreli belleği, bölünmüş dikkati ve bilgi işleme kapasitesini ölçmektir (Peterson ve Peterson 1959). İşlem belleğini değerlendiren bir testtir.

3.4.11. Sözel Akıcılık Testleri (SAT): Bu testte temel olarak iki bölüm bulunur.

Birinci bölüm baş harf verilerek fonemik akıcılığın ölçüldüğü ilk bölümdür, diğer bölüm ise insan, hayvan ve bunların alternasyonlarının serbest çağrışımla test edildiği ikinci bölümdür. Sözel akıcılığın üretimini ve hızını ve işlem belleğini ölçmede kullanılır. Bu test bireyin sözel bilgiyi saklamakta veya gerektiğinde bu bilgiyi geri çağırma yapma yapamadığını gösterir. Bu yönüyle bu testler yürütücü işlevleri de ölçer. Bu testin belli bir sürede (bir dakika) tamamlanması ve aklına geldiği kadarıyla tüm sözcükleri söylemesi beklenir.

a) Kontrollü Kelime Çağrışım Testi (Controlled Word Association

Test): Bu test sırasında katılımcıya üç baş harf verilerek ve bu baş harflerden bir dakika içerisinde sayabildiği kadarıyla özel isim olmayan kelimeleri sayması istenerek gerçekleştirilir. Ülkemizde yapılan geçerlik çalışmasında S, A, Z harfleri kullanılmıştır (Erden Aki ve ark. 2022).

b) Kategori testi: Hastadan sırasıyla insan, hayvan ve insan-hayvan

isimlerini birer dakika içerisinde sayması istenir. Türk toplumu için norm çalışması yapılmıştır. Ülkemizde yapılan geçerlik çalışması yapılmıştır (Erden Aki ve ark. 2022). Çalışma belleğini ve set değiştirmeyi ölçer.

3.4.12. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R)-Görsel Bellek

Alt Testi: Hastaların anlık ve gecikmiş görsel belleğini değerlendirmek için Görsel Reprodüksiyon 1-2 alt testleri kullanılmıştır. Görsel Reprodüksiyon-1 testinde hastaya bazı şekiller gösterilir ve her bir şekile 10 saniye süreyle baktıktan sonra bakmadan hatırladığı kadarıyla şekilleri çizmesi istenir. Görsel Reprodüksiyon-2 testinde de 30 dakika sonra hastanın hatırlayabildiği kadarıyla bakmadan şekilleri çizmesi istenir. Puanlaması WMS-R cetveline göre yapılır.

3.4.13. Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R)-Küplerle

Desen Alt Testi: WMS-R Wechsler Bellek Ölçeğinin gözden geçirilmiş olan son şeklidir (Wechsler 1987). Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formunun Türk kültürüne standardizasyonu Karakaş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (1996). Hastaların görsel-uzamsal yeteneklerini değerlendirmek için Küplerle Desen Alt Testi kullanılmıştır. Bu test uygulanırken öncelikle hastaya bir kart gösterilir ve kart uygulayan tarafından küplerle aynı şekil oluşturulacak şekilde yapılır. Sonrasında hastaya sırayla kartlar gösterilerek yapması istenir ve zorluk derecesi giderek artmaya başlar. 10 kart gösterilir. Yönergeye uygun şekilde hastanın ya da katılımcının küple desen oluşturma süresine göre puanlama yapılır.

3.4.14. Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (SBST):

Öktem tarafından geliştirilmiş bir testtir (Öktem 1992). Hastaların sözel bellek süreçleri ile ilgili değerlendirme yapmak için kullanılır. Buradan birbirinden bağımsız 15 kelime bulunmaktadır. 15 kelime ardı ardına uygulayıcı tarafından okunur. Hastadan hatırladıklarını sıra belirtmeksizin sayması istenir. Doğrular 1,2,3... şeklinde sıra numarası ile kaydedilir. Aynı zamanda hatalı olan kelimeler de not edilir. 10 deneme hakkı vardır. Bu 10 deneme bittikten yaklaşık 30-40 dk sonra hastadan hatırladığı kelimeleri tekrarlaması istenir. Hatırlayamadığı durumda arka yüzde yer alan ve üçerli şıklar halinde bulunan birbirine benzeyen (pencere-perde-pide gibi) kelimeler arasından seçim yapması istenir. Puanlama için bir dizi alt alana bakılır. Öncelikle katılımcının 15 kelimenin ilk tekrarında sayabildiği kelime sayısı anlık bellek olarak kaydedilir. Katılımcının 10 denemede sayabildiği en fazla kelime sayısı maksimum öğrenme olarak kaydedilir. 15 kelimeyi birden sayabildiği deneme olursa buna kritere ulaşma adı verilir ve bu denemenin kaçınıcı deneme olduğu kaydedilir. Ayrıca bu 15 denemede yanlış saydığı kelimeler not edilerek yanlış öğrenme puanı olarak puanlanır. Yaklaşık 30 dakika sonra kendi başına hatırlayıp sayabildiği kelime sayısı kendiliğinden hatırlama puanı olarak not edilir. Hatırlamadığı kelimeler için üçlü seçenekler arasından doğru bildikleri

tanıma puanı olarak kaydedilir. Kendi hatırlaması esnasında yanlış saydığı kelimeler de not edilir ve bu da yanlış hatırlama olarak puanlanır.

3.4.15. WAIS Benzerlikler Alt Testi: Hastaya sırasıyla 13 tane sözcük çifti sorulur. Bu sözcük çiftleri arasındaki benzerliği ifade etmesi istenir. Örneğin elma ile portakal ne yönden benzemektedir sorusuna meyvedir şeklinde cevap vermesi beklenir. En fazla alınabilecek puan 26'dır. Bu test soyut düşünme becerisini, kavram oluşturma becerisini ve sözel akıl yürütmeyi ölçer (Wechsler 1987).

3.5. Anti-ribozomal P Proteini Otoantikoru: Yönlendirildikleri gün hasta katılımcılardan çalışma kapsamında anti-ribozomal P proteini için 3-4 ml kadar kan sarı kapaklı biyokimya tüpüne alınmıştır. Örnekler Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı Seroloji Birimi Mikro-ELISA laboratuvarına götürülmüş ve orada santrifüj edilerek serum -80 santigrat derecelik dolaplarda toplu olarak çalışılana kadar muhafaza edilmiştir. Örnekler 6 ayı geçmeyecek şekilde muhafaza edilmiş ve iki ayrı grup halinde çözdürülerek çalışmaya dahil edilmiştir. Anti-ribozomal P proteini otoantikoru, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle çalışılmıştır. Anti-ribozomal P proteini için ELISA kitleri Euroimmun® AG (Lübeck, Almanya)'den temin edilmiştir.

Genel olarak ELISA yöntemi, klinik örneklerde antijen veya antikörlerin enzim işaretli bir yöntemle tespit edilmesidir. Semi-kantitatif veya kantitatif olarak in-vitro ortamda otoantikörlerin de tespitinde kullanılan bir yöntemdir. Çalışmada kullanılan test kiti, her biri ribozomal P proteinleri ile kaplanmış reaktif kuyucuklarına sahip mikro titre şeritleri içerir. İlk reaksiyon adımında seyreltilmiş hasta numuneleri kuyucuklarda inkübe edilir. Serumda spesifik IgG otoantikörleri (ayrıca IgA ve IgM) olması halinde bu antikörler kuyucuklardaki antijenlere bağlanacaktır. Bağlanmayan diğer antikörler yıkama işlemi ile uzaklaştırılır. Bağlı otoantikörleri saptamak için, enzime bağlı bir anti-insan IgG konjugatı kullanılır. İkinci bir yıkama işlemi takiben enzime spesifik substrat eklenerek kimyasal reaksiyon gerçekleştirilir ve açığa çıkan renk değişimi optik okuyucuda 450 nanometre dalga boyunda ışıkla fotometrik ölçüm

yapılarak kesin sonuçlar saptanmış olur. Çalışmanın basamakları diğer sayfadaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 3.1).



ELISA İnkübasyon

		Antijen Kaplı Kuyucuk	
	Pipetlenir	Her bir kuyucuk için 100 µl	
1.	İnkübe edilir	Oda sıcaklığında 30 dk (18°C - 25°C)	
	Yıkanır	300 µl - 450 µl solüsyonla her kuyucuk yıkanır. Her yıkamada 30-60 sn beklenir.	3x
	Pipetlenir	Her bir kuyucuk için 100 µl	Enzim konjugatı
2.	İnkübe edilir	Oda sıcaklığında 30 dk (18°C - 25°C)	
	Yıkanır	300 µl - 450 µl solüsyonla her kuyucuk yıkanır. Her yıkamada 30-60 sn beklenir.	3x
	Pipetlenir	Her bir kuyucuk için 100 µl	Kromojen/ Substrat
3.	İnkübe edilir	Oda sıcaklığında 15 dk (18°C - 25°C)	
	Pipetlenir	Her birinden 100 µl	Durdurucu solüsyon
	Değerlendirme	Fotometrik ölçüm (450 nm)	

Şekil 3.1. Anti-ribozomal P proteini için ELISA sürecini gösteren Euroimmun® AG (Lübeck, Almanya) kılavuzu

3.6. Nörogörüntüleme

3.6.1. Görüntüleme Verilerinin Elde Edilmesi

Çalışma kriterlerini karşılayan hastalar ve kontrol grubunu oluşturan yaş ve cinsiyet uyumlu tüm bireylerin Manyetik Rezonans Görüntülemesi Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda kurulu 3 Tesla manyetik alan gücüne sahip bir sistemde (SIGNA™ Architect 3.0 T, GE Healthcare) yapılmıştır. Görüntülemeler 48 kanallı kafa sargısı kullanılarak elde edilmiştir.

Anatomik görüntüleme için sagittal 3B T1A-MPRAGE (TR/TE: 2600/3.02 ms; 176 volüm, 1 mm kesit kalınlığı), aksiyel T2A (TR/TE: 4000/100ms), FLAIR (TR/TE/TI: 10000/100/2000 ms) elde edilmiştir. İzotropik ve tüm beyne yönelik Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) (ss EPI; TR/TE: 5283 / 99 ms, max. b: 1000 s/mm², 60 bağımsız yön, FOV: 230 mm, matriks: 112×110, 2 mm kalınlığında, kesitlerarası mesafe 0 olarak 60 kesit 60 aksiyel kesit, voksel boyutu: 2×2×2 mm³) yapılmıştır. Toplam çekim süresi her hasta için 19 dakika 30 saniyedir. Tetkikin çalışma amaçlı kısmında kontrast madde kullanılmamıştır. SLE hastalarının klinik durumu gerektiriyorsa romatoloji hekimine danışılarak kontrast madde kullanılmıştır ancak analiz kısmına dahil edilmemiştir.

3.6.2. Görüntüleme Verilerinin İşlenmesi ve Analizi

Voksel-tabanlı morfometri analizi için rutin anatomik görüntüleme yer alan 3B T1A MPRAGE görüntü seti ile SPM12'de Computational Anatomy Toolbox (CAT12) kullanılmıştır. Burada, ilk olarak görüntüler beyaz ve gri cevher olarak segmente edilmiş, her katılımcı için toplam intrakraniyal hacim ölçümü yapılmıştır. Verilerin kalite kontrolleri tamamlandıktan sonra görüntüler yumuşatma(smoothing) aşamasından geçirilmiş ve gruplar arası istatistiksel farklılıklar, toplam intrakraniyal hacim karıştırıcı faktör kabul edilerek genel lineer model kapsamında hesaplanmıştır. Sonuçlar, çoklu karşılaştırma düzeltilmesi yapılmadan $p < 0,01$ ve FWE (family-wise error) düzeltilmesi yapılarak $p < 0,05$ eşik değerleriyle gösterilmiştir. Ek

olarak, farklı beyin bölgelerinin hacmini her birey için hesaplamak adına çevrimiçi beyin anatomisi hesaplama aracı volBrain (volbrain.net) kullanılmıştır. Burada, işlenmemiş T1-ağırlıklı görüntüler ile katılımcıların yaş ve cinsiyetleri AssemblyNet nöral ağına girilmiş ve her katılımcı için farklı beyin alanlarının hacmi raporlanmıştır. Bu hacim verilerinin, çalışmadaki davranışsal ve biyokimyasal veriler ile korelasyonu istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

DTG analizinde FSL'in bir parçası olarak *Tract-Based Spatial Statistics* (TBSS) (Jenkinson ve ark., 2012) kullanılmıştır. DTG verilerinin ön işleme baş hareketinin düzeltilmesi, Eddy akım düzeltilmesi, difüzyon tensör hesaplaması (FSL DTIFit) ve fraksiyonel anizotropi (FA) haritalarının oluşturulması aşamalarını içermektedir. Montreal Neurology Institute (MNI) şablon beyne oturtulan tüm yapısal ve DTG görüntüleri üzerinde voksel-bazlı istatistiksel analizler yürütülmüştür. FA haritalarının gruplar arası karşılaştırma sonuçları, düzeltme uygulanmadan $p < 0,01$ ve Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE) yöntemi kullanılarak $p < 0,05$ değerleri için elde edilmiştir. Daha sonra, TFCE yöntemiyle ortaya koyulan istatistiksel olarak anlamlı voksel kümesinden bir ROI (region of interest) oluşturularak her birey için bu bölgenin ortalama FA değeri hesaplanmış; çalışmadaki davranışsal ve biyokimyasal veriler ile korelasyon analizleri yapılmıştır.

3.7. İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmada elde edilen veriler, SPSS (The Statistical Package for The Social Sciences) 23 programıyla analiz edilmiştir. Nicel değişkenler için minimum ve maksimum değer, ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri verilirken, nitel değişkenler için gözlem sayıları ve göreceli sıklıklar (yüzdeler) verilmiştir.

Ölçeklerin normal dağılım gösterip göstermediği örneklem küçüklüğü nedeniyle Shapiro-Wilks testi ile araştırılmıştır. Levene testi kullanılarak varyansların homojenliği test edilmiştir. Normal dağılım gösteren ve varyansların homojenliği varsayımı sağlanan iki grubun karşılaştırması bağımsız iki örneklem t testi kullanılarak yapılırken, normal dağılım göstermeyen gruplar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik

değişkenlerden oluşan iki grup karşılaştırmaları için ise ki-kare testleri uygulanmıştır.

Ayrıca, sürekli iki değişken arasındaki ilişki miktarını belirlemek amacıyla normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı hesaplanırken, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Biri sürekli, diğeri iki düzeyli nominal iki değişken arasındaki ilişki miktarını belirlemek amacıyla ise çift serili (biserial) korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Bilgiler

Çalışmaya 24 nöropsikiyatrik SLE hastası ve 12 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması $31,42(\pm 10,794)$ iken kontrol grubunun yaş ortalaması $32,17(\pm 11,915)$ 'dir. Yaş ortalamaları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=0,850$; Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grupta yaş değişkeninin karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar	Ort.±SS	Ortanca	Min.-Maks.	p-değeri
Yaş	Hasta	$31,42\pm 10,794$	28,00	18-58	0,850*
	Kontrol	$32,17\pm 11,915$	28,50	18-58	

* Bağımsız Örneklem T Testi

Hasta grubunun 23'ü (%95,8'i) ve kontrol grubunun 11'i (%91,7'si) kadınlardan oluşmaktadır. Hasta grubunda 13 kişi (%54,2) üniversite mezunu iken kontrol grubunda 9 kişi (%75) üniversite mezunudur. Hasta grubunda 14 kişi (%58,3) bekar iken kontrol grubunda 9 kişi (%75,0) bekarıdır. Hasta grubunda 18 kişi (%75,0) sigara içmezken kontrol grubunda 10 kişi (%83,3) sigara içmemektedir. İki grup arasında cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum ve sigara açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p=1,000$, $p=0,292$, $p=0,468$, $p=0,691$; Tablo 4.2). Her iki grup çalışma durumu bakımından sınıflandırıldığında, hasta grubu içerisinde 10 kişi (%41,6) iş sahibi değilken, 7 kişi (%29,2) ev hanımıdır. Kontrol grubunda ise 7 kişi (%58,4) memur olarak çalışmakta iken iş sahibi olmayan sadece 1 kişi (%8,3) vardır. İki grup arasında çalışma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0,018$; Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Örneklemin sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar	Hasta	Kontrol	p-değeri
Cinsiyet	Kadın	23 (%95,8)	11 (%91,7)	1,000*
	Erkek	1 (%4,2)	1 (%8,3)	
Eğitim Durumu	Lise	11 (%45,8)	3 (%25,0)	0,292*
	Üniversite	13 (%54,2)	9 (%75,0)	
Medeni Durum	Bekar	14 (%58,3)	9 (%75,0)	0,468*
	Evli	10 (%41,7)	3 (%25,0)	
Sigara	İçmiyor	18 (%75,0)	10 (%83,3)	0,691*
	İçiyor	6 (%25,0)	2 (%16,7)	
Çalışma Durumu	Ev Hanımı	7 (%29,2)	1 (%8,3)	0,018**
	Memur	6 (%25,0)	7 (%58,4)	
	Diğer	1 (%4,2)	3 (%25,0)	
	Çalışmıyor	10 (%41,6)	1 (%8,3)	

* Fisher Kesin Ki-Kare Testi

** Pearson Ki-Kare Testi

Hem hasta hem de kontrol grubunda alkol ve madde kullanan, psikiyatrik hastalık öyküsü olan katılımcı bulunmamaktadır. Kontrol grubundaki kişilerde ailede psikiyatrik hastalık olmadığı, hasta grubundaki kişilerin %37,5'inde migren, psöriazis, otoimmün hepatit, avasküler nekroz, Hashimoto tiroiditi, lomber herni, liken planus gibi çeşitli tıbbi hastalıklar ve %70,8'inde ailelerinde hipertansiyon, migren, Alzheimer hastalığı, psöriazis, akut romatizmal ateş, amiotrofik lateral skleroz, epilepsi, siroz, akciğer kanseri, Sjögren hastalığı gibi çeşitli hastalıklar olduğu belirtilmiştir.

4.2. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarının Klinik Özellikleri

Romatoloji bölümü tarafından nöropsikiyatrik SLE tanısı ile takip edilen ve çalışmaya dahil edilen 24 SLE hastasının hastalık tanılarında itibaren geçen süreleri $95,13 \pm 76,66$ ay, hastalıkla ilgili şikayetlerinin başlangıcından itibaren geçen süre $102,67 \pm 79,91$ aydır. Hastaların çalışmaya alındıkları görüşme esnasında kullandıkları tedavilere bakıldığında hidroklorokin dozu $275 \pm 129,38$ mg, steroid dozları metilprednizolon eşdeğer dozuna dönüştürüldüğünde $6 \pm 6,04$ mg olarak hesaplanmıştır. Hastaların SLE aktivitesini ve organ hasarını ölçmek için kullanılan SLEDAI2K ve SDI indekslerine bakıldığında SLEDAI2K skoru $9,79 \pm 7,21$ ve SDI skoru $0,75 \pm 0,85$ olarak bulunmuştur. Hastalık aktivitesi

açısından bakıldığında SLEDAI2K puanlarının 4 ve üzerinde 19 hastanın olduğu görülmüştür.

Tüm hastalara SCID-5 yapılandırılmış klinik görüşme formu ile yapılan klinik değerlendirme sonucunda majör depresif bozukluk tanısı konmuştur. Hastalara depresyon şiddetini değerlendirmek için uygulanan Beck Depresyon Envanteri skoru ortalaması 33,71±11,78'dir. Anksiyete düzeyini değerlendirmek için uygulanan Beck Anksiyete Ölçeği skoru ortalaması ise 9,5±4,74 olarak hesaplanmıştır. Hastaların klinik özellikleriyle ilişkili istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların klinik özellikleri

Değişkenler	Ort.±SS	Ortanca	Min.-Maks.
Tanıdan itibaren geçen süre (ay)	95,13±76,66	76,00	5-285
Semptom başlangıç zamanı (ay)	102,67±79,91	97,00	7-286
Steroid dozu (metilprednizolona eşdeğer mg)	6±6,04	4,00	0-16
Hidroksiklorokin dozu (mg)	275±129,38	200,00	0-400
SLEDAI2K skoru	9,79±7,21	9,00	2-26
SDI skoru	0,75±0,85	1,00	0-3
Beck Depresyon Envanteri Skoru	33,71±11,78	32,5	13-52
Beck Anksiyete Envanteri Skoru	9,5±4,74	8,5	2-22

SLEDAI2K: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi 2000-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SDI: The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index.

Hastalık patogeneğinde rolü olan otoantikolar değerlendirilirken otoantikorlardan anti-Sm, anti-SSA ve anti-SSB otoantikorları nitel olarak var ve yok şeklinde; ANA anti-dsDNA, anti beta 2 glikoprotein 1 IgM ve IgG, antikardiyolipin IgM ve IgG ve anti-ribozomal P proteini otoantikorları nitel olarak varlığı dışında nicel olarak titrasyon düzeyleriyle ifade edilmektedir. Otoantikorlara tek tek bakılacak olursa ANA 24 hastanın tamamında pozitif olarak saptanmıştır. Anti-dsDNA otoantikoru 13 hastada (%54), anti-beta 2 glikoprotein 1 IgM otoantikoru 5 hastada (%20,8), anti-beta 2 glikoprotein 1 IgG otoantikoru 1 hastada (%5), antikardiyolipin IgM otoantikoru 4 hastada (%16,6),

antikardiyolipin IgG otoantikoruna 1 hastada (%5), anti-ribozomal P proteini otoantikoruna 4 hastada (%16,6), anti-Sm otoantikoruna 1 hastada (%5), anti-SSA otoantikoruna 4 hastada (%16,6) ve anti-SSB otoantikoruna 3 hastada (%12,5) pozitif saptanmıştır.

Antinükleer antikorun titrasyonunun 1/100 ile 1/3200 arasında dağıldığı ve ortanca değerlerinin 1/320 olduğu görülmüştür. Anti-dsDNA otoantikorunun ortalama düzeyi $300,49 \pm 325,93$ IU/ml olarak bulunmuştur (Tablo 4.4). Anti ribozomal-P proteininin ortalama düzeyi $12,98 \pm 31,15$ IU/ml olarak bulunmuştur (Tablo 4.4). Otoantikorlar dışında hastalık için tanı koydurucu özelliğe sahip olan kompleman düzeyleri de incelenmiştir. C3 kompleman düzeyi ortalaması $70,93 \pm 27,17$ mg/dl ve C4 kompleman düzeyi ortalaması $15,02 \pm 6,44$ mg/dl olarak bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Nicel Olarak Ölçülebilen Otoantikorların ve Komplemanların Seviyeleri

Antikorlar	Ort. \pm SS	Ortanca	Min.-Maks.
Anti-dsDNA	$300,49 \pm 325,93$	184,35	0-800
Beta 2 Glikoprotein 1 IgM	$28,65 \pm 59,62$	0,00	0-200
Beta 2 Glikoprotein 1 IgG	$5,01 \pm 17,19$	0,00	0-69,20
Antikardiyolipin IgM	$11,99 \pm 30,21$	0,00	0-120
Antikardiyolipin IgG	$4,56 \pm 15,45$	0,00	0-56,60
Anti-ribozomal P proteini	$12,98 \pm 31,15$	0,00	0-118
Kompleman C3 seviyesi (mg/dl)	$70,93 \pm 27,17$	67,85	19,30-127
Kompleman C4 seviyesi (mg/dl)	$15,02 \pm 6,44$	14,15	3,31-27,20

4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Bilişsel Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarına bilişsel testler uygulanmıştır. Normal dağılım gösteren ve varyansların homojenliği varsayımı sağlanan iki grubun karşılaştırması bağımsız iki örneklem t testi kullanılarak yapılırken, normal dağılım göstermeyen gruplar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analiz sonucunda yalnızca 3MS ($p=0,361$) ve Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi Toplam Puanı ($p=0,166$) bakımından hasta ve kontrol grupları arasında fark

saptanmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarının bilişsel test sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Bilişsel testlerin hasta ve kontrol gruplar arasında karşılaştırılması

Bilişsel Testler	Gruplar	Ort.±SS	Ortanca	Min.-Maks.	p-değeri
3MS	Hasta	95,42±6,178	97,00	70-100	0,361**
	Kontrol	97,42±6,178	98,00	92-100	
Sayı Dizisi Testi (İleriye)	Hasta	6,00±1,560	6,00	3-9	<0,001*
	Kontrol	7,75±0,866	8,00	6-9	
Sayı Dizisi Testi (Geriye)	Hasta	3,92±1,139	4,00	2-6	<0,001**
	Kontrol	6,25±0,622	6,00	5-7	
Sayı Dizisi Testi (Toplam)	Hasta	9,92±2,448	9,5	5-15	<0,001*
	Kontrol	14,00±1,279	14,00	12-16	
İz Sürme Testi A Formu	Hasta	47,42±21,462	41,5	20-119	<0,001**
	Kontrol	24,33±5,331	23,00	17-33	
İz Sürme Testi B Formu	Hasta	107,54±55,395	101,5	35-290	<0,001**
	Kontrol	44,75±7,060	44,5	35-56	
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi	Hasta	41,04±8,705	44,00	18-51	<0,001**
	Kontrol	53,50±3,177	53,5	48-59	
Kontrollü Sözel Kelime Çağrışım Testi	Hasta	24,46±7,247	25,00	6-37	<0,001*
	Kontrol	38,75±4,137	39,5	31-45	
Kategori Akıcılık-insan	Hasta	20,71±3,973	21,5	12-29	0,006*
	Kontrol	25,58±3,315	24,5	19-30	
Kategori Akıcılık- hayvan	Hasta	16,42±4,010	16,5	8-24	0,002*
	Kontrol	20,75±3,079	21,00	16-26	
Kategori Akıcılık- alternasyon	Hasta	7,33±1,633	8,00	4-10	<0,001*
	Kontrol	9,92±1,379	10,00	8-12	
Görsel Reprodüksiyon Testi-1	Hasta	26,58±5,748	28,00	6-34	<0,001**
	Kontrol	33,92±2,843	35,00	29-37	
Görsel Reprodüksiyon Testi-2	Hasta	24,29±5,835	25,00	5-33	<0,001**
	Kontrol	32,42±2,644	33,00	27-36	
Küplerle Desen Testi	Hasta	27,50±10,026	29,00	4-42	<0,001**
	Kontrol	42,00±4,112	43,5	34-48	
SBST-Anlık Bellek	Hasta	6,38±1,789	6,00	3-10	0,002**
	Kontrol	8,17±0,835	8,00	7-9	
SBST-Kritere Ulaşma	Hasta	113,54±12,504	110,00	94-142	<0,001**
	Kontrol	131,42±7,012	134,5	121-141	

* Bağımsız Örneklem T Testi, ** Bağımsız Örneklem Mann Whitney U Testi, SBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

Tablo 4.5 (devamı). Bilişsel testlerin hasta ve kontrol gruplar arasında karşılaştırılması

Bilişsel Testler	Gruplar	Ort.±SS	Ortanca	Min.-Maks.	p-değeri
SBST-En Yüksek Öğrenme	Hasta	13,96±1,083	14,00	11-15	0,002**
	Kontrol	15,00±0,000	-	-	
SBST-Hatırlama	Hasta	10,92±1,640	11,00	8-14	<0,001*
	Kontrol	13,58±1,311	14,00	11-15	
SBST-Tanıma	Hasta	3,58±1,558	4,00	1-7	<0,001*
	Kontrol	1,42±1,311	1,00	0-4	
SBST-Toplam	Hasta	14,50±0,834	15,00	13-15	0,166**
	Kontrol	15,00±0,000	-	-	
SBST-Yanlış Hatırlama	Hasta	3,17±2,099	3,00	0-9	0,007**
	Kontrol	1,42±1,084	1,5	0-3	
SBST-Yanlış Tanıma	Hasta	2,17±1,465	2,00	0-6	0,003**
	Kontrol	0,67±1,073	0,00	0-3	
WAIS Benzerlikler Alt Testi	Hasta	13,96±3,381	15,00	7-19	<0,001*
	Kontrol	18,50±2,431	18,00	15-23	

* Bağımsız Örneklem T Testi, ** Bağımsız Örneklem Mann Whitney U Testi, SBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, WAIS: Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği

4.4.Nörogörüntüleme Bulguları

4.4.1. Volümetrik MR Görüntüleme Sonuçları

Hasta ve kontrol grubunda vokselle tabanlı morfolometri ile tüm beyin alanlarının hacimleri incelenmiş ve beyaz cevher, gri cevher, subkortikal gri cevher, kortikal gri cevher, serebellar gri cevher, total beyin, sağ ve sol serebellum, total serebellum, sağ ve sol amigdala, sağ ve sol kaudat çekirdek, sağ ve sol hipokampus, sağ ve sol putamen, sağ ve sol talamus, sağ ve sol medial frontal korteks, frontal lob, temporal lob, parietal lob, oksipital lob ile sağ ve sol parahippokampal giristan volümetrik ölçümler yapılmış ve ölçüm yapılan bölgelerinden volümetrik değerleri grup karşılaştırmaları ile analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren ve varyansların homojenliği varsayımı sağlanan iki grubun karşılaştırması bağımsız iki örneklem t testi kullanılarak yapılırken, normal dağılım göstermeyen gruplar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Analiz sonucunda hastalarda sağ serebellum (p=0,031), sol serebellum (p=0,019), total serebellum (p=0,023), serebellar gri cevher (p=0,049) ve sağ medial frontal korteks (p=0,049) hacimleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde

daha düşük bulunmuştur. Beyin bölgelerinin volümetrik analizleri Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Beyin bölgelerinin volümetrik analizi					
Beyin Bölgeleri	Gruplar	Ort.±SS (cm ³)	Ortanca(cm ³)	Min.-Maks.(cm ³)	p- değeri
Beyaz Cevher	Hasta	427,61±38,19	425,48	370,94-503,66	0,134*
	Kontrol	447,38±32,50	443,22	392,35-498,75	
Gri Cevher	Hasta	732,26±61,98	720,01	646,26-862,09	0,429*
	Kontrol	748,62±47,88	743,77	680,01-830,62	
Subkortikal Gri Cevher	Hasta	43,81±3,26	42,59	39,22-51,05	0,495*
	Kontrol	44,59±3,11	44,27	37,86-49,08	
Kortikal Gri Cevher	Hasta	581,04±53,65	572,42	510,5-692,34	0,617*
	Kontrol	590,04±42,91	588,08	521,64-664,90	
Serebellar Gri Cevher	Hasta	107,42±8,91	104,01	92,14-124,91	0,049**
	Kontrol	113,99±5,74	115,34	101,92-123,85	
Total Beyin	Hasta	1165,78±96,10	1154,97	1017,19-1365,75	0,350*
	Kontrol	1196,01±76,58	1183,61	1088,91-1325,11	
Sağ Serebellum	Hasta	60,73±5,03	59,16	51,94-70,73	0,031*
	Kontrol	64,40±3,57	64,94	56,88-70,52	
Sol Serebellum	Hasta	59,84±4,91	58,65	50,79-68,82	0,019*
	Kontrol	63,82±3,76	64,94	56,16-69,21	
Total Serebellum	Hasta	120,57±9,88	117,58	102,73-139,55	0,023*
	Kontrol	128,22±7,24	129,96	113,04-139,73	
Sağ Amigdala	Hasta	1,01±0,10	1,00	0,87-1,23	0,771*
	Kontrol	1,00±0,07	1,02	0,82-1,09	
Sol Amigdala	Hasta	0,95±0,10	0,96	0,77-1,16	0,603*
	Kontrol	0,97±0,05	0,98	0,88-1,02	
Sağ Kaudat	Hasta	3,27±0,35	3,36	2,52-3,93	0,295*
	Kontrol	3,13±0,44	3,13	2,29-4,02	
Sol Kaudat	Hasta	3,23±0,33	3,30	2,53-3,86	0,371*
	Kontrol	3,11±0,42	3,14	2,25-3,88	

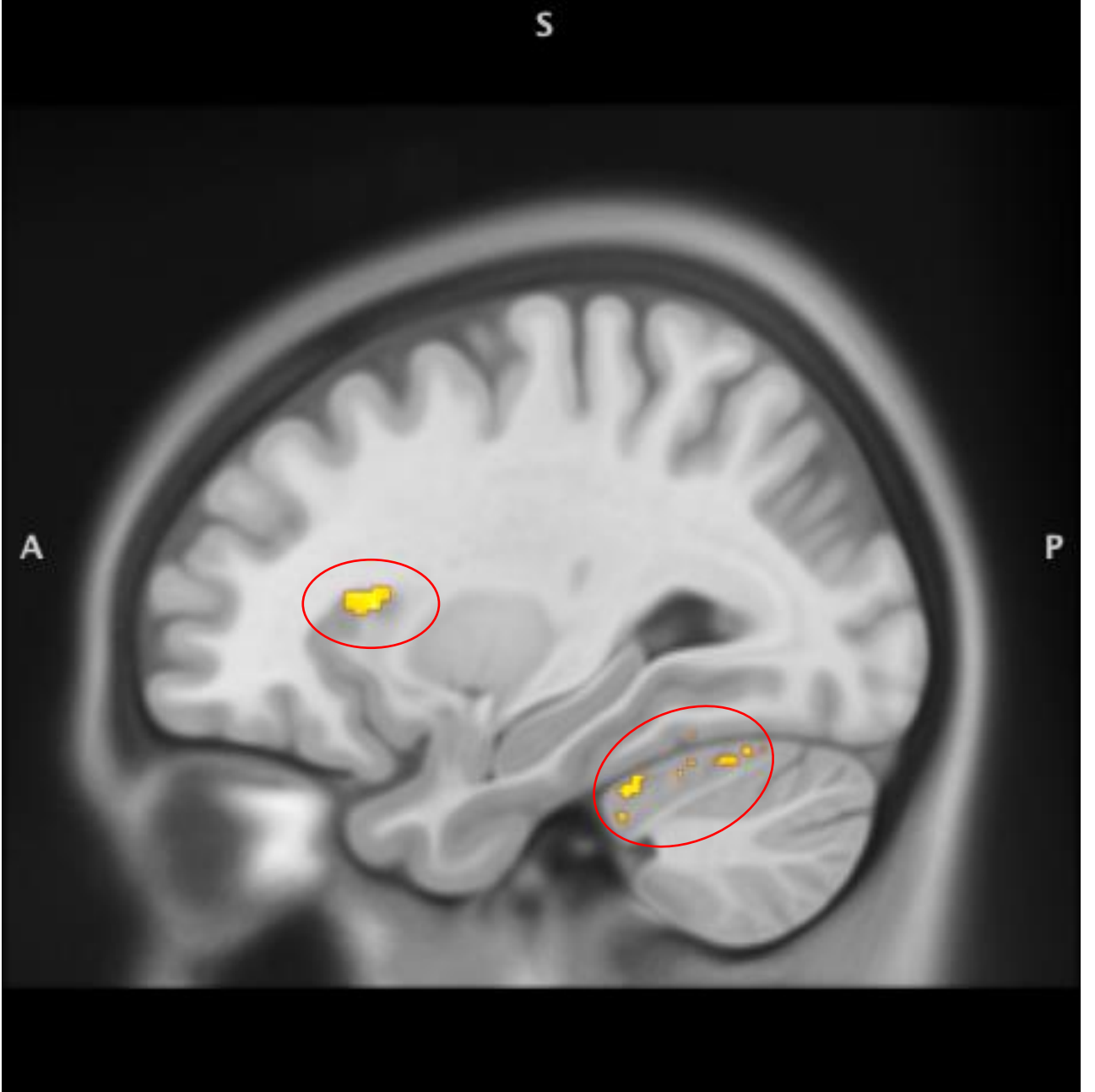
* Bağımsız Örneklem T Testi, ** Bağımsız Örneklem Mann Whitney U Testi

Tablo 4.6 (devamı). Beyin bölgelerinin volümetrik analizi

Beyin Bölgeleri	Gruplar	Ort.±SS (cm ³)	Ortanca(cm ³)	Min.-Maks.(cm ³)	p-değeri
Sağ Hipokampus	Hasta	3,69±0,49	3,66	3,00-4,99	0,555*
	Kontrol	3,60±0,24	3,60	3,24-3,99	
Sol Hipokampus	Hasta	3,54±0,44	3,53	2,93-4,54	0,974*
	Kontrol	3,54±0,25	3,52	2,99-3,90	
Sağ Putamen	Hasta	4,39±0,43	4,24	3,77-5,25	0,896*
	Kontrol	4,41±0,60	4,71	3,00-5,13	
Sol Putamen	Hasta	4,39±0,43	4,29	3,80-5,30	0,264*
	Kontrol	4,56±0,44	4,69	3,60-5,27	
Sağ Talamus	Hasta	7,32±0,54	7,23	6,24-8,37	0,103*
	Kontrol	7,64±0,55	7,49	6,61-8,48	
Sol Talamus	Hasta	7,31±0,59	7,21	6,23-8,41	0,129*
	Kontrol	7,65±0,64	7,51	6,63-8,72	
Sağ Medial Frontal Korteks	Hasta	1,95±0,49	1,82	1,31-3,24	0,049**
	Kontrol	2,17±0,29	2,15	1,64-2,71	
Sol Medial Frontal Korteks	Hasta	1,96±0,29	1,96	1,39-2,59	0,918*
	Kontrol	1,95±0,33	1,96	1,38-2,64	
Frontal Lob	Hasta	190,18±15,98	186,41	166,01-225,40	0,497*
	Kontrol	194,01±15,37	194,72	168,91-220,76	
Temporal Lob	Hasta	119,55±12,93	118,93	101,73-148,95	0,330**
	Kontrol	128,40±24,66	123,90	105,56-199,93	
Parietal Lob	Hasta	114,57±12,99	113,37	95,29-139,88	0,707*
	Kontrol	116,14±8,29	116,62	104,15-131,96	
Oksipital Lob	Hasta	84,34±8,34	83,15	70,19-100,82	0,963*
	Kontrol	84,48±8,46	82,37	70,54-100,49	
Sağ Parahippokampal Girus	Hasta	3,23±0,46	3,25	2,56-4,50	0,906**
	Kontrol	3,30±0,44	3,18	2,84-4,17	
Sol Parahippokampal Girus	Hasta	3,62±0,49	3,63	2,61-4,80	0,717*
	Kontrol	3,56±0,43	3,65	2,89-4,41	

* Bağımsız Örneklem T Testi, ** Bağımsız Örneklem Mann Whitney U Testi

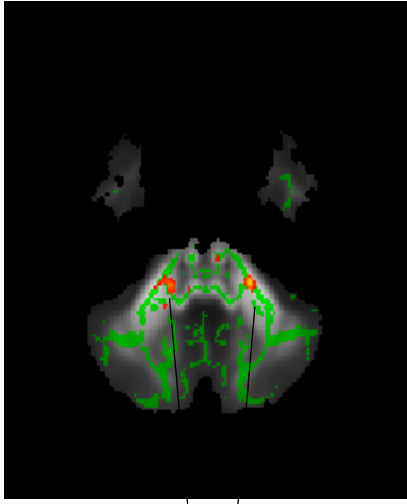
Volümetrik MR görüntülemesi sonucunda hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık çıkan bölgeler şekil 4.1’de gösterilmiştir.



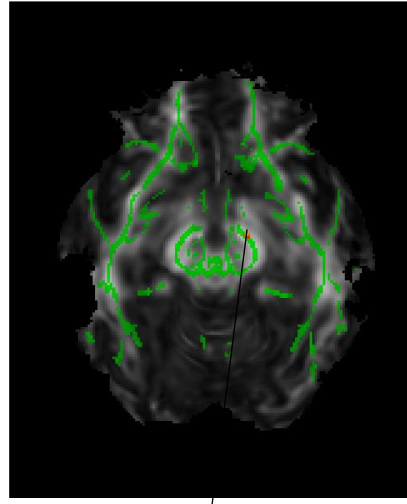
Şekil 4.1. Medial frontal kortekste ve serebellumda hacim kaybı saptanan bölgelerin sagittal kesitteki görüntüsü. Sarı alanlar hacim kaybını göstermektedir.

4.4.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme Sonuçları

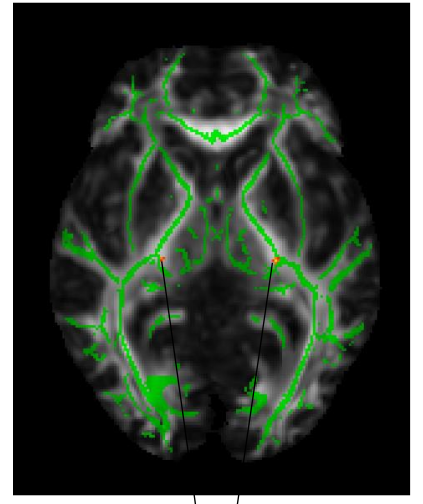
Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun DTG bulguları için Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) kullanılmıştır. Bu yöntem hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının FA değerleri açısından birbirleriyle kıyaslanmalarını içermektedir. Bu kıyaslama sonucunda $p < 0,01$ olan ortalama FA farkları anlamlı kabul edilmiştir. Hastaların DTG bulguları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında orta serebellar pedinkülde, sol serebral pedinkülde, sol superior longitudinal fasikülde, sol singulumda, sağ ve sol stria terminaliste, sağ ve sol internal kapsülün arka ayağında, sağ eksternal kapsülde, sağ ve sol fornikte, korpus kallozumun gövdesinde ve spleniumunda ortalama FA değerlerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu bulunmuştur. Analizler sonucunda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında ortalama FA değerlerinin hastalarda daha yüksek çıktığı bir alan bulunmamaktadır. Hasta ve sağlıklı gruplar arasında TBSS yöntemi ile hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı FA düşüklüğü saptanan ($p < 0.01$) beyin bölgelerinin DTG görüntüleri Şekil 4.2’de gösterilmiştir. Bu bölgelerin koordinatları Tablo 4.7’de gösterilmiştir.



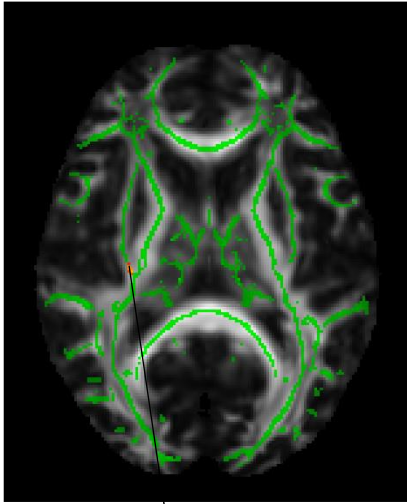
Orta Serebellar Pedinkül



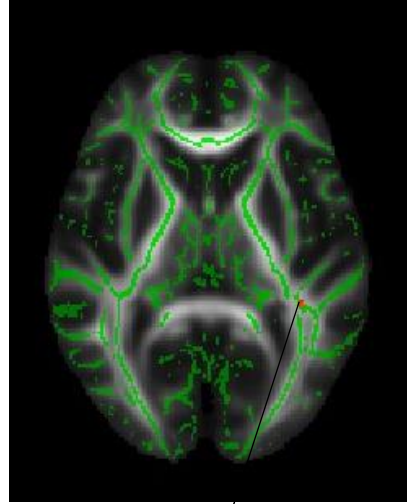
Sol Serebral Pedinkül



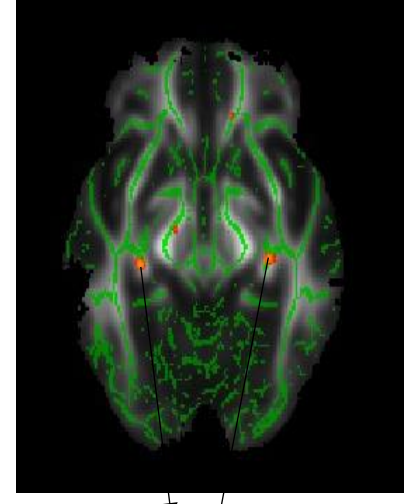
Sağ ve Sol İnternal Kapsülün
Arka Bacakları



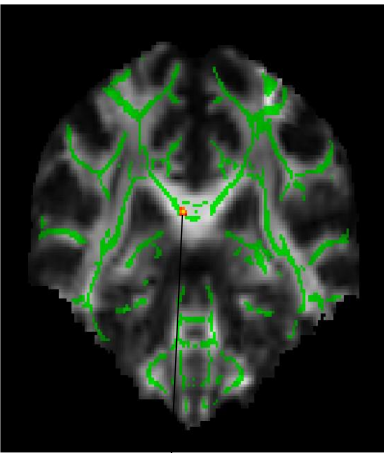
Sağ Eksternal Kapsül



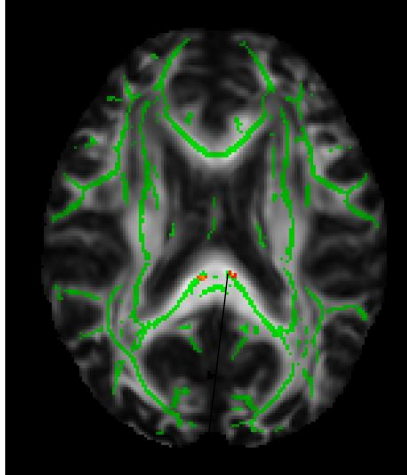
Sol Superior Longitudinal
Fasikül



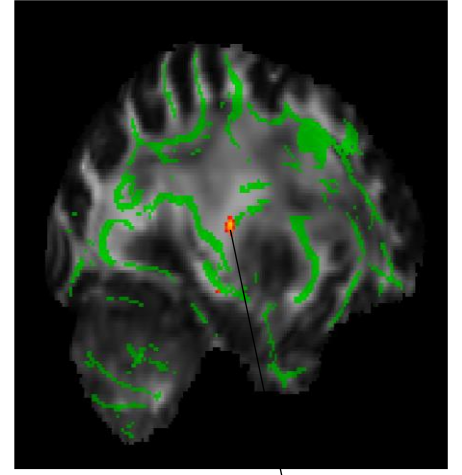
Bilateral Stria Terminalis ve
Forniks



Korpus Kallozum Gövdesi



Korpus Kallozum Splenium



Sol Singulum

Şekil 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının TBSS ile $p < 0,01$ FA farklılığı saptanan bölgeler. Kırmızı ile gösterilen bölgeler hasta FA değerlerinin kontrollerden düşük olduğu yerler göstermektedir.

Tablo 4.7. TBSS ile SLE Hastalarında Sağlıklı Kontrol Grubuna Göre FA Düşüklüğü Saptanan Beyin Bölgeleri ve Koordinatları

Beyin Bölgeleri	MNI Koordinatları		
	x	y	z
Orta Serebellar Pedinkül	-18	-36	-36
Orta Serebellar Pedinkül	22	-38	-33
Sol Serebral Pedinkül	-12	-11	-12
Sağ İnternal Kapsülün Arka Bacağı	21	-21	2
Sol İnternal Kapsülün Arka Bacağı	-23	-19	1
Sağ Eksternal Kapsül	29	-20	11
Sol Superior Longitudinal Fasikül	-37	-41	12
Sağ Stria Terminalis ve Forniks	29	-24	-8
Sol Stria Terminalis ve Forniks	-28	-22	-8
Korpus Kallozum Gövdesi	-3	-13	26
Korpus Kallozum Gövdesi	-9	-30	27
Korpus Kallozum Gövdesi	7	-16	27
Korpus Kallozum Gövdesi	11	-28	27
Korpus Kallozumun Spleniumu	5	-32	18
Sol Singulum	-7	-4	35

TBSS sonuçları Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE) yöntemi kullanılarak düzeltildiğinde yalnızca sağ eksternal kapsül bölgesinin ortalama FA değerinin hasta grubunda sağlıklı katılımcılara göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). İlgili bölge için ortalama FA değerleri hasta grubunda $4254,54\pm1547,80$, kontrol grubunda $4893,42\pm1382,10$ olarak bulunmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Sağ eksternal kapsül için FA değerleri

Bölge	Gruplar	Ort. \pmSS	Ortanca	Min.-Maks.	p-değeri*
Sağ Eksternal Kapsül	Hasta	4254,54 \pm 1547,80	4816,00	47-5551	<0.001
	Kontrol	4893,42 \pm 1382,10	5288,00	542-5551	

* Bağımsız Örneklem Mann Whitney U Testi

4.5. Bilişsel İşlevler ile Otoantikörler ve Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

4.5.1. Bilişsel Testler ile Otoantikörler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Otoantikörler düzeyleri ve bilişsel testler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı hesaplanırken, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Anti-dsDNA otoantikörünün varlığı ile bilişsel testler arasındaki ilişkiyi belirlemek için çift serili korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Otoantikörlerin yalnızca düzeyiyle ilişkisi incelenmemiştir, aynı zamanda anti-dsDNA otoantikörünün varlığı ile bilişsel testler arasındaki ilişki incelenmiştir. Anti-ribozomal P antikoru 4 hastada pozitif saptandığı için bu antikörün pozitifliği ile bilişsel testler arasındaki korelasyon incelenmemiştir.

Sayı dizisi geri, sayı dizisi toplam, kontrollü kelime çağrışım testi ve Wechsler benzerlikler testi ile anti-dsDNA düzeyi arasında orta seviyede negatif yönlü ilişki vardır. Sayı dizisi ileri, sayı dizisi toplam ve Kelime çağrışım testi ile Ribozomal P titrasyonu arasında orta seviyede negatif yönlü ilişki vardır. Anti-dsDNA varlığı ile bilişsel test sonuçları arasındaki ilişki düzeyleri incelendiğinde sayı dizisi toplam, kelime çağrışım testi, küplerle desen testi ve Öktem SBST Anlık Bellek bilişsel testleri işe anti-dsDNA pozitifliği arasında orta seviyede negatif yönlü ilişkili olduğu, iz sürme B formu ile anti-dsDNA pozitifliği arasında orta seviyede pozitif yönlü ilişkili olduğu saptanmıştır.

Otoantikörlerin düzeyleri ile anlamlı farklılık saptanan bilişsel testlerin korelasyonu Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Anti-dsDNA otoantikörü varlığı ile bilişsel testler arasındaki ilişki Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Otoantikorlar ve bilişsel test sonuçları arasındaki ilişki

		Sayı Dizisi Testi (İleriye)	Sayı Dizisi Testi (Geriye)	Sayı Dizisi Testi(Toplam)	İz Sürme Testi A Formu	İz Sürme Testi B Formu	İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi	Kontrollü Sözel Kelime Çağrışım Testi	Kategori Akıcılık-insan	Kategori Akıcılık- hayvan	Kategori Akıcılık-alternasyon
Anti-dsDNA	r	-0,366**	-0,416**	-0,476**	0,064**	0,307**	-0,042**	-0,514**	-0,132**	-0,309**	-0,153**
	p	0,079	0,043	0,019	0,768	0,144	0,847	0,01	0,539	0,142	0,477
Anti-ribozomal P proteini	r	-0,442**	-0,359**	-0,536**	0,105**	0,370**	-0,077**	-0,487**	0,057**	-0,042**	0,013**
	p	0,04	0,085	0,007	0,624	0,075	0,721	0,016	0,791	0,846	0,953

* Pearson Korelasyon Katsayısı, ** Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.9 (devamı). Otoantikorlar ve bilişsel test sonuçları arasındaki ilişki

		Görsel Reprodüksiyon Testi-1	Görsel Reprodüksiyon Testi-2	Küplerle Desen Testi	SBST-Anlık Bellek	SBST-Kritere Ulaşma	SBST-En Yüksek Öğrenme	SBST-Hatırlama	SBST-Tanıma	SBST-YanlıŞ Hatırlama	SBST-YanlıŞ Tanıma	WAIS Benzerlikler Alt Testi
Anti-dsDNA	r	0,063**	-0,181**	-0,316**	0,114**	-0,316**	-0,291**	-0,043**	-0,022**	0,256**	0,100**	-0,442**
	p	0,769	0,397	0,133	0,597	0,132	0,167	0,844	0,92	0,228	0,643	0,03
Anti-ribozomal P proteini	r	-0,063**	-0,168**	-0,159**	-0,164**	-0,213**	-0,144**	0,017**	-0,148**	0,237**	-0,058**	-0,401**
	p	0,769	0,434	0,458	0,444	0,317	0,501	0,937	0,49	0,265	0,789	0,052

* Pearson Korelasyon Katsayısı, ** Spearman Korelasyon Katsayısı, SBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, WAIS: Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği

Tablo 4.10. Anti-dsDNA otoantikoru varlığı ile bilişsel testlerin ilişkisi

Bilişsel Testler	Anti-dsDNA	Ort.±SH	Ortanca	Min.-Maks.	r*	p-değeri
Sayı Dizisi Testi (İleriye)	Negatif	6,64±1,433	7,00	4-9	-0,383	0,065
	Pozitif	5,46±1,506	5,00	3-8		
Sayı Dizisi Testi (Geriye)	Negatif	4,36±0,924	4,00	3-6	-0,369	0,076
	Pozitif	3,54±1,198	4,00	2-6		
Sayı Dizisi Testi (Toplam)	Negatif	11,00±2,049	10,00	8-15	-0,416	0,043
	Pozitif	9,00±2,449	9,00	5-14		
İz Sürme Testi A Formu	Negatif	42,27±11,154	40,00	29-67	0,225	0,290
	Pozitif	51,77±27,099	47,00	20-119		
İz Sürme Testi B Formu	Negatif	83,36±18,763	80,00	53-109	0,410	0,047
	Pozitif	128,00±67,815	118,00	35-290		
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi	Negatif	43,64±5,608	45,00	31-51	-0,280	0,185
	Pozitif	38,85±10,375	43,00	18-50		
Kontrollü Sözel Kelime Çağrışım Testi	Negatif	29,18±4,771	30,00	21-37	-0,612	0,001
	Pozitif	20,46±6,628	19,00	6-32		
Kategori Akıcılık-insan	Negatif	21,82±2,786	22,00	18-27	-0,263	0,215
	Pozitif	19,77±4,658	19,00	12-29		
Kategori Akıcılık- hayvan	Negatif	17,45±5,273	17,00	13-21	-0,243	0,252
	Pozitif	15,54±4,960	15,00	8-24		
Kategori Akıcılık-alternasyon	Negatif	7,73±1,489	8,00	6-10	-0,229	0,282
	Pozitif	7,00±1,732	7,00	4-10		
Görsel Reprodüksiyon Testi-1	Negatif	27,82±2,786	28,00	23-34	0,049	0,821
	Pozitif	25,54±7,367	29,00	6,32		
Görsel Reprodüksiyon Testi-2	Negatif	26,00±3,098	26,00	22-33	-0,134	0,533
	Pozitif	22,85±7,232	25,00	5-31		
Küplerle Desen Testi	Negatif	31,91±6,123	32,00	20-40	-0,413	0,045
	Pozitif	23,77±11,337	28,00	4-42		
SBST-Anlık Bellek	Negatif	6,18±1,662	6,00	3-9	0,101	0,637
	Pozitif	6,54±1,941	6,00	4-10		

* Çift serili korelasyon katsayısı

Tablo 4.10 (devam). Anti-dsDNA otoantikor varlığı ile bilişsel testlerin ilişkisi

Bilişsel Testler	Anti-dsDNA	Ort.±SH	Ortanca	Min.-Maks.	r*	p-değeri
SBST-Kritere Ulaşma	Negatif	118,36±11,325	113,00	108-136	-0,460	0,024
	Pozitif	109,46±12,387	107,00	94-142		
SBST-En Yüksek Öğrenme	Negatif	14,27±1,009	15,00	12-15	-0,305	0,147
	Pozitif	13,69±1,109	14,00	11-15		
SBST-Hatırlama	Negatif	10,91±0,944	11,00	10-13	-0,006	0,977
	Pozitif	10,92±2,100	11,00	8-14		
SBST-Tanıma	Negatif	3,64±0,924	4,00	2-5	-0,032	0,882
	Pozitif	3,54±1,984	4,00	1-7		
SBST-Yanlış Hatırlama	Negatif	2,45±1,368	2,00	1-5	0,319	0,129
	Pozitif	3,77±2,455	3,00	0-9		
SBST-Yanlış Tanıma	Negatif	1,92±0,701	2,00	1-3	0,058	0,789
	Pozitif	2,38±1,895	2,00	0-6		
WAIS Benzerlikler Alt Testi	Negatif	15,27±3,228	16,00	8-19	-0,395	0,056
	Pozitif	12,85±3,211	13,00	7-18		

* Çift serili korelasyon katsayısı

4.5.2. Bilişsel Test Sonuçları ile Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları ile Arasındaki İlişki

Bilişsel test sonuçları ile hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük hacimde olduğu tespit edilen sağ serebellum, sol serebellum, serebellum gri cevheri, serebellumun tamamı ve sağ medial frontal korteks bölgelerinin volümetrik MR görüntüleme bulguları arasındaki ilişki incelenmiştir.

İleri yönlü sayı dizisi testi ile sağ serebellum, sol serebellum ve total serebellum, serebellum gri cevher ve sağ medial frontal korteks hacimleri arasında pozitif yönlü orta seviyede bir ilişki bulunmaktadır. Geri yönlü sayı dizisi testi ile sağ serebellum, sol serebellum ve total serebellum ve sağ medial frontal korteks hacimleri arasında pozitif yönlü orta seviyede bir ilişki bulunmaktadır. Sayı dizisi testinin toplam puanı ile sağ serebellum, sol serebellum ve total serebellum, serebellum gri cevher ve sağ medial frontal korteks hacimleri arasında pozitif yönlü orta seviyede bir ilişki bulunmaktadır. İşitsel üçlü sessiz harf testi ile sağ medial frontal korteks, sol serebellum ve total serebellum hacmi arasında pozitif yönlü orta seviyede bir ilişki bulunmaktadır. Kontrollü sözel kelime çağrışım testi ile sağ medial frontal korteks hacmi arasında pozitif yönlü orta seviyede bir ilişki bulunmaktadır. İnsan kategorizasyon testi ve hayvan kategorizasyon testi ile sağ medial frontal korteks hacmi arasında pozitif yönlü güçlü seviyede bir ilişki bulunmaktadır. Kategori alternasyon testi ile sağ serebellum, sol serebellum ve total serebellum, serebellum gri cevher hacimleri arasında pozitif yönlü orta seviyede ve sağ medial frontal korteks hacimleri arasında pozitif yönlü güçlü seviyede bir ilişki bulunmaktadır. Görsel reproduksiyon test-1 ile sağ serebellum, sol serebellum ve total serebellum, serebellum gri cevher ve sağ medial frontal korteks hacimleri arasında pozitif yönlü orta seviyede bir ilişki bulunmaktadır. Küplerle desen testi ile sol serebellum ve total serebellum, serebellum gri cevher ve sağ medial frontal korteks hacimleri arasında pozitif yönlü orta seviyede bir ilişki bulunmaktadır. SBST kritere ulaşma puanı ile sağ medial frontal korteks hacmi arasında pozitif yönlü orta seviyede bir ilişki bulunmaktadır. SBST en yüksek öğrenme puanı ile sağ medial frontal korteks ve sol serebellum hacmi arasında pozitif yönlü orta seviyede bir ilişki bulunmaktadır. SBST hatırlama puanı ile sağ serebellum, sol serebellum ve total serebellum, serebellum gri cevher ve sağ medial frontal korteks hacimleri arasında pozitif yönlü orta seviyede bir ilişki bulunmaktadır. WAIS benzerlikler alt testi ile sağ medial frontal korteks hacmi arasında pozitif yönlü güçlü seviyede bir ilişki

bulunmaktadır. Bilişsel test sonuçları ve volümetrik ölçümler arasındaki ilişki Tablo 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Bilişsel Test Sonuçları ile Volümetrik Ölçümlerin İlişkisi

		Serebellar Gri	Serebellum Sağ	Serebellum Sol	Serebellum Total	MFC-Sağ
Sayı Dizisi Testi (İleriye)	r	0,397*	0,410**	0,415**	0,415**	0,379*
	p	0,016	0,013	0,012	0,012	0,022
Sayı Dizisi Testi (Geriye)	r	0,315*	0,349*	0,401*	0,368*	0,398*
	p	0,061	0,037	0,015	0,027	0,016
Sayı Dizisi Testi (Toplam)	r	0,378*	0,405**	0,438**	0,424**	0,440*
	p	0,023	0,014	0,008	0,010	0,007
İz Sürme Testi- A Formu	r	-0,303*	-0,279*	-0,326*	-0,283*	-0,427*
	p	0,073	0,100	0,052	0,094	0,109
İz Sürme Testi- B Formu	r	-0,295*	-0,306*	-0,350*	-0,304*	-0,410*
	p	0,080	0,069	0,237	0,071	0,08
İşitsel Üçlü Sessiz Harf Testi	r	0,322*	0,320*	0,372*	0,330*	0,383*
	p	0,055	0,057	0,025	0,050	0,021
Kontrollü Sözel Kelime Çağrışım Testi	r	0,313*	0,274**	0,325**	0,302**	0,489*
	p	0,063	0,106	0,053	0,074	0,002
Kategorizasyon Testi - İnsan	r	0,132*	0,116**	0,171**	0,144**	0,558*
	p	0,442	0,502	0,320	0,401	<0,001
Kategorizasyon Testi - Hayvan	r	0,232*	0,162**	0,234**	0,200**	0,626*
	p	0,173	0,345	0,169	0,243	<0,001
Kategori Testi- Alternasyon	r	0,388*	0,367**	0,391**	0,381**	0,516*
	p	0,019	0,028	0,018	0,022	0,001
Görsel Reprodüksiyon- 1	r	0,410*	0,385*	0,443*	0,394*	0,497*
	p	0,013	0,020	0,007	0,017	0,002
Görsel Reprodüksiyon- 2	r	0,388*	0,371*	0,430*	0,380*	0,577*
	p	0,319	0,426	0,309	0,122	0,100
Küplerle Desen Testi	r	0,363*	0,326*	0,376*	0,333*	0,486*
	p	0,029	0,052	0,024	0,047	0,003
SBST Anlık	r	0,152*	0,190*	0,215*	0,185*	0,177*
	p	0,375	0,267	0,208	0,280	0,302
SBST Kriteria Ulaşma	r	0,156*	0,165*	0,226*	0,169*	0,426*
	p	0,365	0,337	0,184	0,324	0,010

* Pearson Korelasyon Katsayısı, ** Spearman Korelasyon Katsayısı, SBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi

Tablo 4.11 (devamı). Bilişsel Test Sonuçları ile Volümetrik Ölçümlerin İlişkisi

		Serebellar Gri	Serebellum Sağ	Serebellum Sol	Serebellum Total	MFC-Sağ
SBST En Yüksek Öğrenme	r	0,286*	0,328*	0,351*	0,323*	0,442*
	p	0,090	0,051	0,036	0,055	0,007
SBST Hatırlama	r	0,456*	0,444**	0,441**	0,445**	0,339*
	p	0,005	0,007	0,007	0,007	0,043
SBST Tanıma	r	-0,357*	-0,310**	-0,312**	-0,313**	-0,198*
	p	0,063	0,065	0,064	0,063	0,246
SBST Yanlış Hatırlama	r	-0,116*	-0,113*	-0,187*	-0,128*	-0,371*
	p	0,502	0,513	0,276	0,457	0,326
SBST Yanlış Hatırlama	r	-0,369*	-0,355*	-0,313*	-0,318*	-0,290*
	p	0,077	0,134	0,063	0,059	0,086
WAIS Benzerlikler Alt Testi	r	0,265*	0,181**	0,290**	0,237**	0,527*
	p	0,118	0,291	0,086	0,163	0,001

* Pearson Korelasyon Katsayısı, ** Spearman Korelasyon Katsayısı, SBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, WAIS: Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği

4.5.3. Bilişsel Test Sonuçları ile Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişki

Difüzyon tensör görüntülemeye TFCE düzeltmesi uygulandığı zaman hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre FA düşüklüğü devam eden sağ eksternal kapsül FA değerleri ile bilişsel test sonuçları arasındaki ilişki incelenmiştir. Bilişsel test sonuçları ve difüzyon tensör görüntüleme bulguları arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

Üçlü sessiz harf, kontrollü kelime çağrışım testi, kategori testi alternasyon, küplerle desen testi, Öktem SBST Anlık Bellek ve Öktem SBST Kendiliğinden Hatırlama bilişsel testleri ile sağ eksternal kapsülün FA değerleri arasında pozitif yönlü orta seviyede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Öktem SBST Tanıma ve Öktem SBST Yanlış Hatırlama bilişsel testleri ile sağ eksternal kapsülün FA değerleri arasında ise yine orta seviyeli ancak negatif bir ilişki vardır. Bilişsel testler ve difüzyon tensör görüntüleme bulguları arasındaki ilişki Tablo 4.12’de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Bilişsel Test Sonuçları ile Difüzyon Tensor Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişki

		3MS	Sayı Dizisi Testi (İleriye)	Sayı Dizisi Testi (Geriye)	Sayı Dizisi Testi(Toplam)	İz Sürme Testi A Formu	İz Sürme Testi B Formu	İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi	Kontrollü Sözel Kelime Çağrışım Testi	Kategori Akıcılık-insan	Kategori Akıcılık- hayvan	Kategori Akıcılık-alternasyon
Sağ eksternal kapsül	r*	0,068	0,123	0,290	0,195	-0,255	-0,259	0,366	0,532	0,299	0,290	0,413
	p	0,694	0,474	0,086	0,253	0,133	0,128	0,028	0,001	0,77	0,87	0,012

* Spearman Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.12 (devamı). Bilişsel Test Sonuçları ile Difüzyon Tensor Görüntüleme Bulguları Arasındaki İlişki

		Görsel Reprodüksiyon Testi-1	Görsel Reprodüksiyon Testi-2	Küplerle Desen Testi	SBST-Anlık Bellek	SBST-Kritere Ulaşma	SBST-En Yüksek Öğrenme	SBST-Hatırlama	SBST-Tanıma	SBST-Toplam	SBST-Yanlış Hatırlama	SBST-Yanlış Tanıma	WAIS Benzerlikler Alt Testi
Sağ Eksternal Kapsül	r*	0,291	0,267	0,382	0,352	0,240	0,300	0,543	-0,406	0,180	-0,205	-0,382	0,285
	p	0,086	0,115	0,021	0,035	0,159	0,075	0,006	0,014	0,293	0,231	0,022	0,093

* Spearman Korelasyon Katsayısı, SBST: Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi, WAIS: Wechsler Yetişkinler için Zeka Ölçeği

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada SLE tanısı ile izlenmekte olan ve romatoloji bölümü doktorları tarafından NPSLE tanısıyla psikiyatri polikliniğine yönlendirilen hastalar ile daha önceden bilinen nörolojik veya psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı kontrol grubu bilişsel testler, volümetrik MRG ve DTG açısından karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda bilişsel test puanları, MRG bulguları ve otoantikörler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Hasta katılımcı grubu için dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olacak şekilde 24 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta katılımcı grubu psikiyatrik açıdan ve bilişsel işlevler açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca beyaz cevherdeki yapısal değişiklikleri saptamak amacıyla DTG ve beyindeki hacimsel değişiklikleri saptamak amacıyla ise volümetrik görüntüleme uygulanmıştır. Hasta katılımcı grupta NPSLE özelinde otoantikörlerin rolünü gösterebilmek için rutin klinik değerlendirmede çalışılan otoantikörler dışında anti-ribozomal P proteini için hastalardan kan örneği alınmıştır. Çalışmaya 12 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Kontroller, hastalar ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu değişkenleri bakımından eşleştirilmiştir. Sağlıklı kontrol grubuna bilişsel testler, DTG ve volümetrik MRG uygulanmıştır. Sağlıklı kontrollerin bu verileri hasta katılımcılarla karşılaştırılmıştır. Kesitsel gözlem çalışması olarak yürütülen bu çalışmada NPSLE hastalarındaki DTG ve volümetrik MRG bulguları ile otoantikörler ve bilişsel test sonuçları arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan 24 NPSLE hastasının ortalama SLEDAI2K skorları $9,79 \pm 7,21$ ve SDI skoru $0,75 \pm 0,85$ 'tir. SLEDAI2K skoru için literatüre bakıldığında hastalık aktivitesi için kesme puanı 3 ya da 4 olarak belirtilmektedir (Yee ve ark. 2011). Bu sonuç alınan hasta grubunun aktif hastalığa sahip olduğunu göstermektedir. Hastalığın aktivitesinin NPSLE belirtileri ile ilişkisi daha önce literatürde tartışılmıştır. Yapılan bir çalışma daha yüksek hastalık aktivite skorlarına sahip olan hastalarda NPSLE belirtilerinin ve tanısının sıklığının arttığını göstermiştir (Zhang ve ark. 2020). Hastalık aktivitesi ile NPSLE arasındaki ilişki sorgulandığında intratekal plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve matriks metalloproteinaz-9 gibi inflamatuvar maddelerin artışının hastalık aktivitesi ve NPSLE belirti şiddetini arttırdığı görülmüştür (Jeltsch-David ve Muller 2014). Çalışmamızın da NPSLE hastaları ile yürütülmüş olması hastalık aktivitesinin yüksek saptanmış olmasına neden olmuş olabilir. Daha önceki literatürde SLE aktivitesinin NPSLE semptom şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Sarwar ve ark.

2021). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 19'unun SLEDAI2K skorları kesme puanı olan 4'ün üzerinde saptanmıştır ve bu durum 19 hastada hastalığın aktif olduğunu düşündürmüştür. Hastalığın aktif olmadığı hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle iki grup arasındaki bilişsel işlevler ve diğer değişkenler karşılaştırılmamıştır.

Hasta katılımcı grubuna yapılan psikiyatrik değerlendirme ve SCID-5 ile görüşme sonucunda 24 hastanın tamamının majör depresif bozukluk tanısı aldıkları saptanmıştır. Genel itibariyle NPSLE nörolojik ve psikiyatrik belirtileri içeren çok sayıda klinik durumu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Depresyon, NPSLE'deki klinik durumlardan biridir. Çalışmamıza dahil edilen 24 hastanın tamamının majör depresif bozukluk tanısı alması çalışmanın kuvvetli bir yönü olup bu bulgu çalışmanın homojen bir NPSLE hasta grubuyla yürütüldüğünü göstermektedir. Hastalarda Beck Depresyon Envanteri skorunun ortalaması $33,71 \pm 11,78$ olarak hesaplanmıştır ve bu bulgu depresyonun şiddetli olduğunu göstermektedir. Hasta grubunun hastalık aktivitesinin yüksek olduğu düşünüldüğünde hastalık aktivitesinin depresyon şiddetine katkı sağladığı yorumu yapılabileceği düşünülmüştür.

Çalışmaya alınan NPSLE hastalarının kesitsel değerlendirmede kullanmakta olduğu steroid dozları metilprednizolon eşdeğer dozuna dönüştürüldüğünde $6 \pm 6,04$ mg olarak hesaplanmıştır. Steroid tedavisinin bilişsel testleri ve MRG bulgularını hangi dozda değiştirmeye başladığı literatürde tartışmalı bir konudur. Bu konuda 2005 yılında yayınlanmış olan bir makalede beyni tutmadığı bilinen romatoid artrit hastalığı ele alınmış ve beyindeki inflamatuar süreçler dışlanarak bir çalışma deseni oluşturulduğunda 12 mg metilprednizolon eşdeğerinden daha düşük dozlarda steroid kullanan hastaların bilişsel işlevlerinin ve MRG bulgularının değişmeden kaldığı ifade edilmiştir (Steens ve ark. 2005). Çalışmamızdaki hastaların steroid dozlarının ortalaması bu dozun altındadır ve steroid kullanan hastaların testlerinde ve nörogörüntüleme bulgularında kortikosteroidlerin etkisinin olmadığı kabul edilmiştir.

Hasta katılımcı ve sağlıklı kontrol grubu bilişsel işlevler yönünden nörobilişsel test bataryası ile değerlendirilmiştir. Grupların bilişsel test sonuçları karşılaştırıldığında hasta grubunda WMS-R-Görsel Reprodüksiyon 1 ve 2 Alt Testi, Öktem SBST toplam puanı dışında tüm alt puanlarında, Sözel Akıcılık Testi, İleri ve Geri Sayı Dizisi Testleri, İz Sürme Testi A ve B Formu, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi, WMS-R-Küplerle Desen Alt Testi ve WAIS Benzerlikler Alt Testi puanları bakımından sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüklük saptanmıştır. 3MS ve SBST Toplam Alt

Puanı bakımından hasta ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu testlerle taranan alanlar olan dikkat, dil becerileri, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal beceriler, sözel bellek ve öğrenme, fonemik ve semantik akıcılık, anlık ve gecikmiş görsel bellek, işlem belleği, zihinsel esneklik, görsel tarama ve motor-hızı alanlarında hastalarda kontrollere göre bozukluklar olduğu yorumu yapılabilir. Çalışmamızda hastalar görüşme sırasında yaşamış oldukları bu bilişsel işlev kayıplarını öznel olarak unutkanlık, kafa karışıklığı, donukluk gibi ifadelerle tarif etmişlerdir. Çalışmamızda saptanan bilişsel bozukluklar literatürdeki önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir (Paran ve ark. 2008, Nowicka-Sauer ve ark. 2011, Nowicka-Sauer ve ark. 2012, Conti ve ark. 2012, Barraclough ve ark. 2019, Ceccarelli ve ark. 2019). Literatürdeki bulgular NPSLE ve NPSLE olmayan SLE hastalarına göre ayrıldığında NPSLE grubunda çalışma belleği, karmaşık dikkat, temel yürütücü işlevlerde bozukluk (Nowicka-Sauer ve ark. 2012), görsel uzamsal beceriler ve planlama becerilerinde bozukluk (Nowicka-Sauer ve ark. 2011) olduğu bildirilmiştir. Yazarlar NPSLE şüphesi olan hasta gruplarında nörobilişsel test bataryalarının kullanılmasının bilişsel işlev bozukluklarını öngörmeye fayda sağlayabileceğini ifade etmişlerdir (Nowicka-Sauer ve ark. 2011). Literatürde NPSLE hastalarında depresyon varlığı durumunda etkilenen bilişsel alanlara bakıldığında hastaların dikkat, görsel-uzamsal beceriler, görsel bellek gibi bilişsel alanlarında bozukluklar saptandığı görülmüştür (Kozora ve ark. 2007). Bu bulgular çalışmamızdaki bulgularla örtüşmektedir.

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının volümetrik MRG sonuçları birbirleriyle karşılaştırılmıştır. Burada amaç hasta grubunda NPSLE'ye bağlı olarak beyinde yapısal bir hacim kaybı olup olmadığını değerlendirmektir. Bu çalışmada sağlıklı kontrollere göre NPSLE hastalarında sağ medial frontal korteks, serebellum gri cevher, sağ ve sol serebellum ile toplam serebellum hacimlerinde anlamlı bir düşüklük saptanmıştır. Beyaz cevher, gri cevher, subkortikal gri cevher, kortikal gri cevher, total beyin, total serebellum, sağ ve sol amigdala, sağ ve sol kaudat çekirdek, sağ ve sol hipokampus, sağ ve sol putamen, sağ ve sol talamus, sol medial frontal korteks, frontal lob, temporal lob, parietal lob, oksipital lob ile sağ ve sol parahippokampal girus hacimleri bakımından sağlıklı kontrollerle NPSLE grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatüre bakıldığında medial frontal korteks, oldukça kritik bağlantıların geçtiği ve asosiasyon bakımından santral sinir sisteminin en özellikli bölgelerinden biridir (Xu ve ark. 2019). Medial frontal korteks, bilişsel olarak işleme hızı, çalışma belleği ve yürütücü

işlevlerin de dahil olduğu pek çok işlevin yerine getirildiği merkezlerden biridir (Xu ve ark. 2019). Bu çalışmada hacim kaybı olduğu gösterilen sağ medial frontal korteks bölgesinin MNI koordinatları incelendiğinde subgenual anterior singulat kortekse (sACC) denk geldiği saptanmıştır. İşlevlerine bakıldığında sACC özellikle amigdala, nucleus accumbens, hipotalamus, hipokampus, insula gibi emosyon ile ilgili yapılarla bağlantı kurarak emosyonlar ve diğer bilişsel alanlar arasında bağlantı kurmaktadır (Allman ve ark. 2006). Bu bağlantıların işleme hızı, çalışma belleği ve sorun çözme becerileri ve dolayısıyla yürütücü işlevler ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Allman ve ark. 2006). Depresyon özelinde bakıldığında sACC ile depresyon arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Sacher ve ark. 2012). Niida ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış oldukları bir çalışmada 71 depresyon hastasının sACC volümlerinin yaş, cinsiyet, kullanılan tedavi ve tedavi dozu gibi değişkenlerden etkilenmeden anlamlı şekilde düşüklük gösterdiği saptanmıştır. Yazarlar bunun depresyonun remisyon döneminden sonra bile tekrar eden bir bulgu olduğunu ifade etmişlerdir (Niida ve ark. 2022). 2012 yılında yayınlanmış olan bir meta-analizde depresyonda volümetrik ölçümleri içeren 10 çalışmadan 176 depresyon hastası ile 175 sağlıklı kontrolün verileri incelenmiştir. Bu meta-analizde depresyon hastalarının sağ sACC gri cevher hacimlerinde kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı bir düşüklük olduğu saptanmıştır (Sacher ve ark. 2012). Literatüre NPSLE özelinde bakıldığında çalışmamızda elde edilen bulguya paralellik gösteren veriler bulunmaktadır. 2013 yılında yayınlanan bir araştırmada 22 NPSLE hastası ile 19 sağlıklı kontrol karşılaştırılmış ve NPSLE hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla sACC'nin de dahil olduğu birden fazla gri cevher alanında anlamlı bir hacim kaybı saptanmıştır (Gitelman ve ark. 2013). 2023 yılında yayınlanan bir başka çalışmada NPSLE hastalarının NPSLE olmadığı bilinen hastalara kıyasla anlamlı ölçüde daha düşük sACC hacmine sahip oldukları gösterilmiştir (Wang ve ark. 2023). Subgenual ACC hacim kaybının NPSLE'de nasıl başladığı veya bu kaybın NPSLE ilişkisi henüz tam olarak kesinleştirilememiştir (Antypa ve ark. 2021). Yakın zamanda yayınlanan bir hayvan çalışmasında sACC ile komşu olduğu bilinen ve sACC ile benzer hücresel yapılanmaya sahip olan medial prefrontal korteks (mPFC) bölgesindeki değişiklikler NPSLE özelinde incelenmiştir (Abe ve ark. 2022). Abe ve arkadaşları uyku deprivasyonu uyguladıkları SLE benzeri semptom gösteren farelerde mPFC mikrogial hücre fonksiyonlarında artış olduğunu ve IL-12 ve IL-23 isimli proinflamatuvar interlökinlerin yolaklarının bloke edilmesi ile hem mikrogial proliferasyonda azalma olduğunu hem de farelerdeki nöropsikiyatrik

semptomlarda azalma olduğunu saptamışlardır (Abe ve ark. 2022). Bu çalışma hastalığın inflamatuvar süreçlerinin yarattığı hücre kaybını ve volüm kaybını açıklamaktadır. (Abe ve ark. 2022). Nöropsikiyatrik SLE hastalarında daha düşük sACC hacimlerinin olduğu bildirilse de önceki çalışmalarda NPSLE hasta grubunda sACC hacmi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmada bilişsel testler ve volümetrik MRG bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde sağ sACC volümü ile kısa süreli bellek, çalışma belleği, dikkat, bilgi işleme kapasitesi, yürütücü işlevler, görsel bellek, görsel-uzamsal beceriler, sözel öğrenme ve soyut düşünme becerileri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu çalışma NPSLE hastalarında sACC'deki hacim kaybı ile bilişsel işlevlerdeki bozulma arasında ilişkinin bildirildiği ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Bu çalışmadaki diğer bir volümetrik MR bulgusu da serebellumdaki total hacim kaybıdır. Sistemik lupus eritematozus hastaları ile yapılan diğer volümetrik MR çalışmalarında da benzer bulgular olduğu bildirilmektedir (Muscal ve ark. 2010, Al-Arjaf ve Naddaf 1995). Serebellum, genel olarak vücudun denge fonksiyonunu yerine getirmesi ile bilinse de birçok bilişsel sürece de katkıda bulunur (Schmahmann 1998). Ortaya çıkan kanıtlar, motor işlevlere ek olarak, normalde serebellumun sağlıklı insan beyninde bilişsel işlevlerde de önemli bir rol oynadığını da göstermektedir. Serebellum yüz tanıma, kavram oluşturma, duygu ilişkilendirme, yönlendirilmiş dikkat ve bellek dahil olmak üzere çeşitli bilişsel işlevlerde aktif bir role sahiptir (Ito 2008). Bu çalışmada serebellumdaki volüm kaybı ile bilişsel işlevlerdeki bozukluğun ilişkisi incelenmiş ve yapılan korelasyon analizleri sonucunda ileriye sayı dizisi testi, geriye sayı dizisi testi, toplam sayı dizisi puanı, işitsel üçlü sessiz harf testi, kategori testi (alternasyon), görsel reproduksiyon-1 testi, küplerle desen testi, SBST en yüksek öğrenme ve SBST hatırlama puanları arasında korelasyon saptanmış olup kavram oluşturmada bozukluk, dikkat ve bellek ilgili temel bazı bozuklukların serebellumdaki hacim kaybı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Total serebellum hacmi ve serebellum gri cevher hacmi ile kısa süreli bellek, çalışma belleği, dikkat, bilgi işleme kapasitesi, yürütücü işlevler, görsel bellek, görsel-uzamsal beceriler ve sözel öğrenme becerileri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışma NPSLE hastalarında serebellum hacim kaybı ile bilişsel işlevlerdeki bozulma arasında ilişkinin bildirildiği ilk çalışma olması açısından önemlidir. Serebellum volümü ve bilişsel testler arasında gösterilen ilişki, serebellumun bilişsel

süreçlere de etki eden önemli bir santral sinir sistemi yapısı olduğu görüşünü desteklemektedir.

Nöropsikiyatrik SLE hastalarında beyindeki yapısal değişiklikleri değerlendirmek için volümetrik MR dışında voksel tabanlı DTG’de yapılmış ve beyaz cevherdeki olası anormallikler incelenmiştir. Difüzyon tensor görüntüleme bulgularına TFCE düzeltmesi uygulanmadan bakıldığında orta serebellar pedinkülde, sol serebral pedinkülde, sol superior longitudinal fasikülde, sol singulumda, sağ ve sol stria terminaliste, sağ ve sol internal kapsülün arka ayağında, sağ eksternal kapsülde, sağ ve sol fornikte, korpus kallozumun gövdesinde ve spleniumunda ortalama FA değerlerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu bulunmuştur. Yapılan TFCE düzeltmesi sonucunda yalnızca sağ eksternal kapsül FA’sının hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Literatüre bakıldığında sol superior longitudinal fasikülde (Jung ve ark. 2012), sağ ve sol singulumda (Zimny ve ark. 2014), fornikte (Emmer ve ark. 2010), sağ ve sol internal kapsülün arka ayağında (Corrêa ve ark. 2018), sağ eksternal kapsülde (Corrêa ve ark. 2018), sol serebral pedinkül (Corrêa ve ark. 2018), kortikospinal traktta (Silvagni ve ark. 2021), stria terminaliste (Corrêa ve ark. 2018) ve korpus kallozumunda (Corrêa ve ark. 2018) FA değerlerinde kontrollere kıyasla hastalarda anlamlı düşüklükler olduğu bildirilmiştir ve TFCE düzeltmesi yapılmadan elde edilen DTG sonuçları bu açıdan bakıldığında önceki çalışmalarla benzer bulguları sahiptir. Ancak TFCE düzeltmesi sonrasında hastalarda sağlıklı kontrollere göre FA düşüklüğü olan bölgelerin anlamlılığını kaybetmiş olması örneklemin nispeten küçük olması ile ilişkili olabilir. Bu nedenle daha büyük örnekleme yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Sistemik lupus eritematozus hastalarında DTG’de saptanan beyaz cevher bütünlüğündeki bozulmalara benzer bulgular her ne kadar bu çalışmada TFCE düzeltmesi sonrası anlamlılığını yitirse de bu bölgeleri ayrıntılı şekilde ele almak var olan beyaz cevher hasarını anlamak konusunda bilgi sağlayacaktır.

Orta serebellar pedinkül, pontin çekirdeklerden başlayan afferent beyaz cevher projeksiyon liflerini içermektedir ve kortikopontoserebellar yol, buradan geçen baskın afferent lif yoludur (Okamoto ve ark. 2003). Kortikopontoserebellar yolun kendisi, motor görevlerin koordinasyonu ve planlanması için serebellum ile prefrontal korteks arasındaki bağlantıyı kurmaktadır (Okamoto ve ark. 2003). Orta serebellar pedinkül, multipl skleroz (MS), progresif multifokal lökoensefalopati, adrenolökodistrofi gibi durumlarda tutulabilmektedir (Morales ve Tomsick 2015). Literatürde bu alanın bilişsel

testlerle ilişkisine dair az sayıda çalışma olsa da 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada bir nörobilişsel test bataryası ile orta serebellar pedinkül tutulumu olan MS hastaları incelendiğinde dil becerileri, görsel-uzamsal beceriler, öğrenme, bellek, çalışma belleği ve yürütücü işlevler gibi bilişsel alanlardaki bozulmanın orta serebellar pedinkülle ilişkisi kanıtlanmıştır (Tobyne ve ark. 2018). Bu bilişsel alanların tamamı çalışmamızda taranmış ve sağlıklı kontrollere göre NPSLE hastalarında bu alanlarda bozulmalar olduğu gösterilmiştir. Yapılan TFCE düzeltmesi sonucunda bu bölgenin FA değeri açısından hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ve bu nedenle bilişsel testlerle korelasyon analizleri uygulanmamıştır.

Çalışmamızda kontroller ve NPSLE hastaları kıyaslandığında anlamlı çıkan bir diğer bölge olan serebral pedinkül ise beyin sapını talamus ve çekirdeklerine bağlayan beyaz cevher lifleridir (Jones ve ark. 2023). Buradan geçen en önemli yolak kortikospinal trakttır ve bu pedinkülde önemli bir yer kaplamaktadır (Jones ve ark. 2023). Serebral pedinkülde meydana gelebilecek bir hasar bu yolağı da hasarlayarak görsel-uzamsal becerilerde kayıp yaratabilir (Madsen ve ark. 2011). Görsel-uzamsal becerilerdeki bozulma çalışmamızda gösterilmiştir. Yapılan TFCE düzeltmesi sonucunda bu bölgenin FA değeri açısından hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ve bu nedenle bilişsel testlerle korelasyon analizleri uygulanmamıştır.

Superior longitudinal fasikül, beyindeki en büyük birleştirici lif demeti sistemi olarak kabul edilmektedir ve frontal lob ile aynı taraftaki diğer alanlar arasında bağlantılar kuran uzun lifleri kapsamaktadır (Janelle ve ark. 2022). Bu fasikül frontal, temporal ve parietal lobu birbirine bağladığı için önemli bilişsel fonksiyonları düzenlemede önemli rol oynamaktadır (Martino ve ark. 2013). Superior longitudinal fasikül, dil becerileri (Martino ve ark. 2013), görsel-uzamsal beceriler (De Schotten ve ark. 2011), motor-hız (Hecht ve ark. 2015) gibi bilişsel işlevlerin oluşmasına katkı sağlamaktadır. Bu alanların tümünün çalışmamızda kontrol gruba göre hasta grupta bozulmuş olduğu gösterilmiştir. Difüzyon tensor görüntüleme çalışmalarında SLE hastalarında superior longitudinal fasikülün FA değerlerinde düşüklük olduğu bildirilmiştir (Jung ve ark. 2012). 2018 yılında yapılan bir çalışmada bellek kusuru olan ve olmayan SLE hastalarının superior longitudinal fasikül bölgesinde FA değerlerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düşüklük saptanmıştır (Corrêa ve ark. 2018). Yapılan bir başka çalışmada sağ superior longitudinal fasikülde NPSLE grubunda

kontrollere kıyasla FA değerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır ve araştırmacılar bunun görsel bellek, görsel-uzamsal beceriler, yürütücü işlevlerin dahil olduğu geniş bir bilişsel kayıpla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Jung ve ark. 2012). Yapılan TFCE düzeltmesi sonucunda bu bölgenin FA değeri açısından hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ve bu nedenle bu bölgenin bilişsel testlerle korelasyon analizleri çalışmamızda uygulanmamıştır.

Bir diğer önemli bölge singulumdur. Singulum, frontal lob, parietal lob ve temporal lob arasında halka şeklinde uzanan beyaz cevher liflerine verilen isimdir (Wu ve ark. 2016). Singulum liflerinin bilateral olarak ortadan kaldırılması 20. yüzyılın ortalarında depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde kullanılan bir yöntem olduğundan bilişsel işlevleri ile ilgili literatürde yeterli düzeyde veri bulunmaktadır (Steele ve ark. 2008). Singulum liflerinin bütünlüğünün bozulması sonucunda problem çözme becerilerinde, dikkatte (Schermuly ve ark. 2010); yürütücü işlevlerde, işlem belleğinde ve fonemik akıcılıkta (Metzler-Baddeley ve ark. 2012) bozulmalar görülebilir. Bu alanların hasta grubunda anlamlı derece bozulmuş olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Literatüre bakıldığında 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada NPSLE ve SLE hastalarında singulum liflerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı FA düşüklüğü olduğu ve bunun Alzheimer hastalığındakine benzer bir öğrenme ve bellek kusuru yarattığı saptanmıştır (Zimny ve ark. 2014). Yapılan TFCE düzeltmesi sonucunda bu bölgenin FA değeri açısından hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ve bu nedenle bu bölgenin bilişsel testlerle korelasyon analizleri çalışmamızda uygulanmamıştır.

Stria terminalis, kaudat çekirdek ve talamus arasındaki bir oluk içinde uzanan bir sinir lifi fasikülüdür ve amigdaladan hipotalamusa uyarılar taşımaktadır (Warner ve ark. 2023). Stria terminalis, içinde barındırdığı “Bed Nucleus” isimli çekirdekler sayesinde son yıllarda psikiyatri araştırmalarında önemli bir konuma yükselmiştir (Lebow ve Chen 2016). Stria terminalisin komşuluğunda yer alan forniks ise hipotalamus ile hipokampus arasında bağlantı kuran lifleri kapsamaktadır (Senova ve ark. 2020). Bu iki yapı birlikte emosyonel süreçlerin yürütülmesinin yanı sıra bellek ve sözel öğrenme gibi bilişsel işlevlerin yerine getirilmesinde de rol oynar (Senova ve ark. 2020). Çalışmamızda bilateral stria terminalis ve forniks alanlarında NPSLE hasta grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük FA değerleri saptanmıştır. Yapılan TFCE düzeltmesi sonucunda bu bölgenin FA değeri açısından hasta ve sağlıklı kontrol grupları

arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ve bu nedenle bu bölgenin bilişsel testlerle korelasyon analizleri çalışmamızda uygulanmamıştır.

İnternal kapsül, afferent ve efferent beyaz cevher projeksiyon liflerinin beraber yer aldığı dar bir alanı kapsayan derin bir subkortikal yapıdır (Maingard ve ark. 2014). Posteriorundan kortikospinal traktın geçtiği bu yapının anteriorundan talamusa projekte olan lifler geçmektedir. İnternal kapsülün beslenmesi orta veya anterior serebral arterden gelen küçük perforan damarlarla olduğu için infarktı durumu klinikte sıkça karşılaşılan bir durumdur ve işlevleri ile ilgili literatürde veri bu nedenle bulunmaktadır (Zhao ve ark. 2018). Bu alan, bellek, dil, dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-uzamsal işlevler ile yakından ilişkilidir (Zhao ve ark. 2018). Bilişsel işlevlerdeki bu bozukluk NPSLE hastalarında çalışmamızda gösterilmiştir. Literatüre bakıldığında 2021 yılında yayınlanan bir takip çalışmasında iki yıllık süreç içerisinde SLE hastalarının internal kapsül bütünlüğünde bozulma olduğu gösterilmiştir (Silvagni ve ark. 2021). 2018 yılında yapılan bir başka çalışmada bellek kusuru olan ve olmayan SLE hastalarının internal kapsül bölgesinde FA değerlerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düşüklük saptanmıştır (Corrêa ve ark. 2018). Yapılan TFCE düzeltmesi sonucunda bu bölgenin FA değeri açısından hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ve bu nedenle bilişsel testlerle korelasyon analizleri uygulanmamıştır.

Bir diğer kapsül yapı olan eksternal kapsül putamen ve klastrum arasında yer alan, beyaz madde liflerinden oluşan bir yapıdır (Jones ve ark. 2009). Bu lifler önemli kolinerjik liflerin projeksiyonunda rol oynamaktadır ve bu yapının hasarında yürütücü işlevler, bellek, işleme hızı gibi temel bilişsel işlevlerde bozulmalar olabilir (Nolze-Charron ve ark. 2020). Eksternal kapsül, önemli kolinerjik liflerin projeksiyonundan sorumlu bir bölge olduğundan daha önce demans literatüründe tartışılmıştır (Sun ve ark. 2014). Alzheimer hastalığında ve hafif bilişsel bozukluk durumlarında bu bölgede MD değerinde anlamlı azalma olabileceği ve bunun bellek kusurları başta olmak üzere bilişsel bozukluklarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Sun ve ark. 2014). 2018 yılında yapılan bir çalışmada bellek kusuru olan ve olmayan SLE hastalarının sağ eksternal kapsül bölgesinde FA değerlerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düşüklük saptanmıştır (Corrêa ve ark. 2018). Çalışmamızda bu alanda hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilmiştir. Bilişsel testler ve DTG bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde sağ eksternal kapsül FA değeri ile kısa süreli bellek, bölünmüş dikkat, bilgi işleme kapasitesi, görsel-uzamsal beceriler ve

sözel öğrenme becerileri arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Saptanan korelasyon bu bölgenin kolinerjik liflerdeki hasarlanma üzerinden bilişsel bozukluğa yol açtığını düşündürmüştür ve NPSLE’de kolinerjik liflerle ilgili daha detaylı çalışılması gerektiği konusunda fikir vermiştir.

Çalışmamızdaki DTG bulguları açısından son olarak ele alınacak yapı korpus kallozum olacaktır. Korpus kallozum, beynin sağ ve sol yarımını birbirine bağlayan en büyük lif kümesidir (Gaillard ve ark. 2008). 2018 yılında yapılan bir çalışmada bellek kusuru olan ve olmayan SLE hastalarının korpus kallozumlarında FA değerlerinde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı düşüklük saptanmıştır (Corrêa ve ark. 2018). Korpus kallozumun hasarlarında bellek, dil becerileri, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal beceriler, motor-hız gibi alanlarda bozulmalar olabilir (Hinkley ve ark. 2012). Çalışmamızda bu alanların NPSLE grubunda bozulduğu gösterilmiştir. Yapılan TFCE düzeltmesi sonucunda bu bölgenin FA değeri açısından hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ve bu nedenle bilişsel testlerle korelasyon analizleri uygulanmamıştır.

Sonuç olarak literatürdeki çalışmalara benzer şekilde çalışmamızda beyaz cevher bütünlüğünün ve nöronal yolların bütünlüğünün NPSLE grubunda bozulduğunu saptanmıştır. Beyaz cevher, hızlı iletim ve yüksek düzeyde bağlantılanmayı sağlayan önemli bir santral sinir sistemi bileşenidir (Kozora ve Filley 2011). Bu çalışmada da saptanan dikkat, yürütücü işlev ve bilgi işleme hızında bozulma gibi temel bilişsel işlev kayıplarının SLE’de yaygın olarak gözlemlenmesi nedeniyle beyaz cevher hasarının NPSLE patogeneğinde merkezi bir konumda yer alabileceğini düşündürmektedir (Silvagni ve ark. 2021).

Çalışmamızda ayrıca bilişsel test sonuçlarının otoantikolar düzeyleri ile korelasyonuna da bakılmıştır. Bu çalışmadaki otoantikolar ve bilişsel test sonuçları arasındaki korelasyonlar incelendiğinde anti-dsDNA otoantikoru düzeyleri ile çalışma belleği, dikkat, yürütücü işlevler, soyut düşünme becerisi ve kavram oluşturma becerileri arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Literatürde çalışma belleği, dikkat, yürütücü işlevler, soyut düşünme becerisi ve kavram oluşturma alanlarında bozulma olduğu SLE özelinde gösterilmiştir (Paran ve ark. 2008, Conti ve ark. 2012, Ceccarelli ve ark. 2019, Barraclough ve ark. 2019). Bilişsel işlevler ile anti-dsDNA arasındaki ilişki literatürde daha önceki çalışmalarda anti-dsDNA’nın yarattığı hasarın gerçekleşme mekanizması üzerinden gösterilmeye çalışılmıştır (Hanly ve ark.

2006). Anti-dsDNA otoantikörünün bilişsel belirtilere nasıl yol açtığı konusu hala tartışmalı bir durum olsa da bu konuyla ilgili en çok kabul gören görüş bu otoantikörlerin santral sinir sisteminde NMDA reseptörleriyle çapraz reaksiyon vererek semptomları oluşturduğu fikridir (DeGiorgio ve ark. 2001). Bu görüşe göre anti-dsDNA otoantikörleri glutamat üzerinden bir eksitotoksik reaksiyonu tetikleyerek nöronal ölümü indüklemektedir. Çalışmada özellikle vurgulanan bir diğer nokta ise anti-dsDNA otoantikörlerinin aynı zamanda BOS'ta da bulunabildiği bulgusudur. Araştırmacılar bunun intratekal üretim yoluyla mı yoksa BOS permeabilitesindeki artışla mı gerçekleştiği konusunda kesin bir yargıya varmamışlardır (DeGiorgio ve ark. 2001).

Anti-dsDNA otoantikörü dışında aynı zamanda anti-ribozomal P proteini otoantikörü de çalışmada incelenmiştir. Anti-ribozomal P proteini otoantikörü düzeyleri ile çalışma belleği, dikkat, yürütücü işlevler arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu sonuç artan anti-ribozomal P proteini otoantikörü düzeylerinin nöronal hasarlanma ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Anti-ribozomal P proteini otoantikörü daha önceki çalışmalarda çalışma belleği (Bravo-Zehnder ve ark. 2015), dikkat ve yürütücü işlev bozuklukları (González ve Massardo 2018) ile yakından ilişkilendirilmiştir. Anti-ribozomal P proteini otoantikörünün bilişsel bozukluklara nasıl yol açtığı konusunda birkaç görüş bulunmaktadır. Daha önce bahsedilen stria terminalis'in "Bed Nucleus" isimli yapıların anti-ribozomal P proteini otoantikörü için antijenik bir yapı olduğu ve buna bağlanarak bellek bozuklukları başta olmak üzere bilişsel belirtilere neden olduğu bu görüşlerden biridir (Matus ve ark. 2007). Kabul gören bir başka görüşe göre kan dolaşımında var olan anti-ribozomal P proteini otoantikörü hipokampal nöronların eksprese ettiği antijenlerine bağlanarak bellek bozuklukları başta olmak üzere bilişsel belirtilere neden olmaktadır (Bravo-Zehnder ve ark. 2015). Bu iki görüşün de ortak noktası emosyonel düzenlenme ve bellek için hayati bir devrenin anti-ribozomal P proteini otoantikörü aracılığıyla tutulduğunu varsaymalarıdır.

Bu tez çalışmasında NPSLE'de bilişsel işlevler değerlendirilmiş, bilişsel işlevlerin otoantikörler ve nörogörüntüleme bulguları ile ilişkisi incelenmiştir. Volümetrik ölçümler ve bilişsel testler bakımından sağ sACC ve serebellumdaki hacim kaybı ile kısa süreli bellek, çalışma belleği, dikkat, bilgi işleme kapasitesi, yürütücü işlevler, görsel bellek, görsel-uzamsal beceriler, sözel öğrenme ve soyut düşünme becerilerindeki bozukluk arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Bilişsel testler ve

DTG bulguları bakımından sağ eksternal kapsül FA değerleri ile kısa süreli bellek, bölünmüş dikkat, bilgi işleme kapasitesi, görsel-uzamsal beceriler ve sözel öğrenme becerilerindeki bozukluk arasında korelasyon saptanmıştır. Bilişsel testler ve otoantikolar açısından anti-dsDNA otoantikor düzeyleri ile çalışma belleği, dikkat, yürütücü işlevler, soyut düşünme becerisi ve kavram oluşturma becerilerindeki bozukluk arasında ve anti-ribozomal P proteini otoantikor düzeyleri ile çalışma belleği, dikkat, yürütücü işlevlerdeki bozukluk arasında korelasyon saptanmıştır. Çalışmamız NPSLE’de bilişsel işlevlerin bozulduğunu ve beyinde sağ sACC ve serebellumdaki hacim kaybı ve sağ eksternal kapsülde beyaz cevher bütünlüğünde bozulma olduğunu ve bilişsel işlev kayıpları ile nörogörüntüleme bulgularının ve otoantikor düzeylerinin ilişkili olduğunu göstermiştir.

6. KISITLILIKLAR

Bu çalışma bir tez çalışması olarak planlanmış ve yürütülmüştür. Bu nedenle zamansal ve ekonomik olarak sınırlılık içerisinde çalışılmıştır. Hasta örnekleme bu sebeplerle görece küçük kalmıştır. Bu çalışmada düzeltme olmadan ortaya çıkan DTG bulgularının daha geniş bir örnekleme uygulanması durumunda düzeltme sonrası anlamlılığını kaybeden bölgelerin de anlamlı çıkabileceği düşünülmüştür. Diğer ele alınması gereken kısıtlılık bilişsel işlevlerdeki bozukluğun SLE'nin bir sonucu mu olduğu yoksa depresyonun bir bileşeni mi olduğu konusudur. Tartışmada açıklandığı üzere çalışmamızda saptadığımız bazı bilişsel bozukluklar depresyonda da bozulabilmektedir ve sACC volüm kaybı depresyonda da saptanabilmektedir. Çalışmamızda yalnızca sağlıklı kontroller ve NPSLE grubu kıyaslanmıştır. Bu durum sağlıklı kontroller ve NPSLE dışında depresyon hastalarının ayrı bir grup olarak alındığı bir çalışmayla kesinlik kazanabilir. Son olarak çalışmamızda NPSLE hastalarında hastalık süresinin bilişsel işlevler üzerinde etkisinin olabileceği düşünülmüş ancak bu çalışma deseninde sürenin etkisi değerlendirilememiştir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada NPSLE hastalarında bilişsel işlev bozukluklarının araştırılması ve bilişsel işlev bozukluklarının nörogörüntüleme bulguları ve otoantikörlerle ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma örnekleminde hasta grubunun homojen olarak NPSLE alt grubu depresyon hastalarından oluşması çalışmamızın güçlü bir yönü olarak öne çıkmaktadır. Çalışma sonucunda NPSLE grubunda dikkat, dil becerileri, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal beceriler, sözel bellek ve öğrenme, fonemik ve semantik akıcılık, anlık ve gecikmiş görsel bellek, işlem belleği, zihinsel esneklik, görsel tarama ve motor-hızı alanlarında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı bozukluklar olduğu saptanmıştır. Yapılan görüntüleme analizleri sonucunda sağlıklı kontrollere göre NPSLE hastalarında sağ medial frontal korteks, serebellum gri cevher, sağ ve sol serebellum ile toplam serebellum hacimlerinde anlamlı düşüklük olduğu ve DTG bulgularında orta serebellar pedinkülde, sol serebral pedinkülde, sol superior longitudinal fasikülde, sol singulumda, sağ ve sol stria terminaliste, sağ ve sol internal kapsülün arka ayağında, sağ eksternal kapsülde, sağ ve sol fornikte, korpus kallozumun gövdesinde ve spleniumunda ortalama FA değerlerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu bulunmuştur. TFCE düzeltilmesi sonrasında sağ eksternal kapsül FA değerleri dışında diğer bölgelerdeki anlamlılıklar kaybolmuştur. Yapılan korelasyon analizleri sonucunda anti-dsDNA otoantikoru düzeyleri ile çalışma belleği, dikkat, yürütücü işlevler, soyut düşünme becerisi ve kavram oluşturma becerileri arasında negatif bir korelasyon olduğu, anti-ribozomal P proteini otoantikoru düzeyleri ile çalışma belleği, dikkat, yürütücü işlevler arasında negatif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Bilişsel testler ve volümetrik MRG bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde sağ sACC volümü ile kısa süreli bellek, çalışma belleği, dikkat, bilgi işleme kapasitesi, yürütücü işlevler, görsel bellek, görsel-uzamsal beceriler, sözel öğrenme ve soyut düşünme becerileri arasında pozitif bir korelasyon olduğu; serebellumdaki hacim kaybı ile kavram oluşturmada bozukluk, dikkat ve bellek ilgili temel bazı bozuklukların ilişkili olduğu bulunmuştur. Nörogörüntüleme bulguları ile bilişsel işlevler arasında daha önceden bildirilmemiş ilişkilerin saptanmış olması bu çalışmanın önemli bulgularından biridir.

Çalışmamızdaki bulgular NPSLE’de otoantikör aracılı immün süreçler sonucunda beyinde volüm kayıpları oluştuğunu ve beyaz cevher bütünlüğünün bozulduğunu ve klinik olarak bilişsel işlev kayıpları oluştuğunu göstermiştir.

Bu çalışmanın güçlü yönlerinden biri tüm hastaların depresyon tanı kriterlerini karşılayan NPSLE hastaları ile yürütülmüş olmasıdır. Volümetrik MRG’de saptanan sACC hacmindeki düşüklük başka NPSLE çalışmalarında gösterilmiş olsa da sACC’nin depresyon patofizyolojisinde rol oynaması nedeniyle sonuçların dikkatli yorumlanması gerekmektedir. Bu nedenle santral sinir sistemi tutulumu yapmayan romatolojik hastalıkları olan ve depresyon tanısı konmuş kişilerin ya da depresyonun primer psikiyatrik bozukluk olduğu hastaların dahil edildiği ve daha geniş örneklemlerle çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Son olarak DTG’de eksternal kapsül FA’sındaki düşüklük ile bilişsel işlevler arasında saptanan ilişki NPSLE hastalarındaki bilişsel işlevlerdeki bozuklukta kolinerjik liflerin de rol oynadığını düşündürmüştür. Kolinerjik sistem ile ilgili daha ayrıntılı çalışmaların yapılmasının NPSLE patofizyolojinin aydınlatılmasında da yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

8. KAYNAKLAR

- 1) Abdel-Nasser, A. M., Ghaleb, R. M., Mahmoud, J. A., Khairy, W., & Mahmoud, R. M. (2008). Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 27(11). <https://doi.org/10.1007/s10067-008-0921-1>
- 2) Abe, G., Kikuchi, H., Arinuma, Y., & Hirohata, S. (2017). Brain MRI in patients with acute confusional state of diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology*, 27(2). <https://doi.org/10.1080/14397595.2016.1193966>
- 3) Abe, N., Tarumi, M., Fujieda, Y., Takahashi, N., Karino, K., Uchida, M., Kono, M., Tanaka, Y., Hasebe, R., Kato, M., Amengual, O., Arinuma, Y., Oku, K., Sato, W., Tha, K. K., Yamasaki, M., Watanabe, M., Atsumi, T., & Murakami, M. (2022). Pathogenic neuropsychiatric effect of stress-induced microglial interleukin 12/23 axis in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(11). <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222566>
- 4) Abrol, E., Coutinho, E., Chou, M., Hart, M., Vincent, A., Howard, R., Zandi, M. S., & Isenberg, D. (2021). Psychosis in systemic lupus erythematosus (SLE): 40-year experience of a specialist centre. *Rheumatology (United Kingdom)*, 60(12). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab160>
- 5) Abu-Shakra, M., Press, J., Sukenik, S., & Buskila, D. (2002). Influenza virus vaccination of patients with SLE: Effects on generation of autoantibodies. *Clinical Rheumatology*, 21(5). <https://doi.org/10.1007/s100670200099>
- 6) Aki, Ö. E., Alkan, B., Demirsöz, T., Velibaşoğlu, B., Taşdemir, T., Erbaş, S. P., Selvi, K., Ergenç, İ., Barışkın, E., Özdemir, P., & Demir, B. (2022). Effects of Age, Gender and Education on Phonemic and Semantic Verbal Fluency. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 33(1). <https://doi.org/10.5080/u25553>
- 7) Al-Arfaj, H. F., & Naddaf, H. O. (1995). Cerebellar atrophy in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 4(5). <https://doi.org/10.1177/096120339500400513>
- 8) Allman, J. M., Hakeem, A., Erwin, J. M., Nimchinsky, E., & Hof, P. (2006). The Anterior Cingulate Cortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 935(1). <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03476.x>

- 9) Al-Mughales, J. A. (2022). Anti-Nuclear Antibodies Patterns in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Their Correlation With Other Diagnostic Immunological Parameters. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.850759>
- 10) Amaral, B., Murphy, G., Ioannou, Y., & Isenberg, D. A. (2014). A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (United Kingdom)*, 53(6). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket488>
- 11) American Psychiatric, A. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- 12) Andrade, R. M., Alarcón, G. S., Fernández, M., Apte, M., Vilá, L. M., & Reveille, J. D. (2007). Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis and Rheumatism*, 56(2). <https://doi.org/10.1002/art.22375>
- 13) Anil, A. E., Kivircik, B. B., Batur, S., Kabakçi, E., Kitiş, A., Güven, E., Başar, K., Turgut, T. I., & Arkar, H. (2003). The Turkish Version of the Auditory Consonant Trigram Test as a Measure of Working Memory: A Normative Study. *Clinical Neuropsychologist*, 17(2). <https://doi.org/10.1076/clin.17.2.159.16510>
- 14) Antypa, D., Simos, N. J., Kavroulakis, E., Bertsiias, G., Fanouriakis, A., Sidiropoulos, P., Boumpas, D., & Papadaki, E. (2021). Anxiety and depression severity in neuropsychiatric SLE are associated with perfusion and functional connectivity changes of the frontolimbic neural circuit: A resting-state functional MRI study. *Lupus Science and Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2020-000473>
- 15) Appenzeller, S., Carnevalle, A. D., Li, L. M., Costallat, L. T. L., & Cendes, F. (2006). Hippocampal atrophy in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(12). <https://doi.org/10.1136/ard.2005.049486>
- 16) Appenzeller, S., Cendes, F., & Costallat, L. T. L. (2008). Acute psychosis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, 28(3). <https://doi.org/10.1007/s00296-007-0410-x>
- 17) Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J. S., Wofsy, D., Boumpas, D. T., Kamen, D. L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D. D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., . . . Johnson, S. R. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(9). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214819>

- 18) Arinuma, Y., Kikuchi, H., & Hirohata, S. (2019). Anti-ribosomal P protein antibodies influence mortality of patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus involving a severe form of the disease. *Modern Rheumatology*, 29(4). <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1508801>
- 19) Arinuma, Y., Yanagida, T., & Hirohata, S. (2008). Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 58(4). <https://doi.org/10.1002/art.23399>
- 20) Ayhan, Y., Çaman, Ö. K., Karahan, S., Kiran, S., Saka, E., Barışkin, E., & Bilir, N. (2018). A population-based study for the standardization of the Turkish version of the modified Mini Mental State Examination (3MS) and assessment of certain environmental risk factors for dementia: Methodology and sample characteristics. *Turk Psikiyatri Dergisi*, 29(4). <https://doi.org/10.5080/u22938>
- 21) Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(3). <https://doi.org/10.31887/dcns.2015.17.3/bbandelow>
- 22) Barraclough, M., Elliott, R., McKie, S., Parker, B., & Bruce, I. N. (2015). Cognitive dysfunction and functional magnetic resonance imaging in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(12). <https://doi.org/10.1177/0961203315593819>
- 23) Barraclough, M., McKie, S., Parker, B., Elliott, R., & Bruce, I. N. (2022). The effects of disease activity on neuronal and behavioural cognitive processes in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (United Kingdom)*, 61(1). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab256>
- 24) Barraclough, M., McKie, S., Parker, B., Jackson, A., Pemberton, P., Elliott, R., & Bruce, I. N. (2019). Altered cognitive function in systemic lupus erythematosus and associations with inflammation and functional and structural brain changes. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(7). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214677>
- 25) Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(6), 893–897.
- 26) Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). Beck Depression Inventory–II (BDI-II) [Database record].
- 27) Björkelund, K. B., Larsson, S., Gustafson, L., & Andersson, E. (2006). The Organic Brain Syndrome (OBS) Scale: A systematic review. In *International Journal of Geriatric Psychiatry* (Vol. 21).

- 28) Bland, R. C., & Newman, S. C. (2001). Mild dementia or cognitive impairment: The Modified Mini-Mental State Examination (3MS) as a screen for dementia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46(6). <https://doi.org/10.1177/070674370104600604>
- 29) Bolouri, N., Akhtari, M., Farhadi, E., Mansouri, R., Faezi, S. T., Jamshidi, A., & Mahmoudi, M. (2022). Role of the innate and adaptive immune responses in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In *Inflammation Research* (Vol. 71).
- 30) Bonacchi, R., Rocca, M. A., Ramirez, G. A., Bozzolo, E. P., Canti, V., Preziosa, P., Valsasina, P., Riccitelli, G. C., Meani, A., Moiola, L., Rovere-Querini, P., Manfredi, A. A., & Filippi, M. (2021). Resting state network functional connectivity abnormalities in systemic lupus erythematosus: correlations with neuropsychiatric impairment. *Molecular Psychiatry*, 26(7). <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00907-z>
- 31) Bonilla-Martinez, Z. L., Albrecht, J., Troxel, A. B., Taylor, L., Okawa, J., Dulay, S., & Werth, V. P. (2008). The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: A responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Archives of Dermatology*, 144(2). <https://doi.org/10.1001/archderm.144.2.173>
- 32) Bravo-Zehnder, M., Toledo, E. M., Segovia-Miranda, F., Serrano, F. G., Benito, M. J., Metz, C., Retamal, C., Álvarez, A., Massardo, L., Inestrosa, N. C., & González, A. (2015). Anti-ribosomal p protein autoantibodies from patients with neuropsychiatric lupus impair memory in mice. *Arthritis and Rheumatology*, 67(1). <https://doi.org/10.1002/art.38900>
- 33) Brey, R. L., Holliday, S. L., Saklad, A. R., Navarrete, M. G., Hermosillo-Romo, D., Stallworth, C. L., Valdez, C. R., Escalante, A., Del Rincón, I., Gronseth, G., Rhine, C. B., Padilla, P., & McGlasson, D. (2002). Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. *Neurology*, 58(8). <https://doi.org/10.1212/WNL.58.8.1214>
- 34) Bultink, I. E. M., De Vries, F., Van Vollenhoven, R. F., & Lalmohamed, A. (2021). Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls. *Rheumatology (United Kingdom)*, 60(1). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa267>
- 35) Camina, E., & Güell, F. (2017). The neuroanatomical, neurophysiological and psychological basis of memory: Current models and their origins. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 8).
- 36) Cannerfelt, B., Nystedt, J., Jönsen, A., Lätt, J., van Westen, D., Lilja, A., Bengtsson, A., Nilsson, P., Mårtensson, J., & Sundgren, P. C. (2018). White matter lesions and brain atrophy in systemic lupus erythematosus patients: correlation to cognitive dysfunction in a cohort of systemic lupus erythematosus patients using different definition models for

- neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27(7).
<https://doi.org/10.1177/0961203318763533>
- 37) Carter, E. E., Barr, S. G., & Clarke, A. E. (2016). The global burden of SLE: Prevalence, health disparities and socioeconomic impact. In *Nature Reviews Rheumatology* (Vol. 12).
- 38) Ceccarelli, F., Perricone, C., Pirone, C., Massaro, L., Alessandri, C., Mina, C., Marianetti, M., Spinelli, F. R., Valesini, G., & Conti, F. (2018). Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus: Results of a 10 years prospective study. *PLoS ONE*, 13(5).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196103>
- 39) Ceccarelli, F., Pirone, C., Mina, C., Mascolo, A., Perricone, C., Massaro, L., Spinelli, F. R., Alessandri, C., Valesini, G., & Conti, F. (2019). Pragmatic language dysfunction in systemic lupus erythematosus patients: Results from a single center Italian study. *PLoS ONE*, 14(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224437>
- 40) Choi, M. Y., FitzPatrick, R. D., Buhler, K., Mahler, M., & Fritzler, M. J. (2020). A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 19).
- 41) Cleanthous, S., Tyagi, M., Isenberg, D. A., & Newman, S. P. (2012). What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus*, 21(5).
<https://doi.org/10.1177/0961203312436863>
- 42) Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, et al: Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 21: 643– 648, 1971
- 43) Conti, F., Alessandri, C., Perricone, C., Scrivo, R., Rezai, S., Ceccarelli, F., Spinelli, F. R., Ortona, E., Marianetti, M., Mina, C., & Valesini, G. (2012). Neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Association with antiphospholipid antibodies, disease activity and chronic damage. *PLoS ONE*, 7(3).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033824>
- 44) Corrêa, D. G., Zimmermann, N., Borges, R. S., Pereira, D. B., Doring, T. M., Tukamoto, G., Fonseca, R. P., & Gasparetto, E. L. (2018). White-matter integrity in patients with systemic lupus erythematosus and memory deficits. *Neuroradiology Journal*, 31(6).
<https://doi.org/10.1177/1971400918793601>
- 45) Costallat, B. L., Ferreira, D. M., Lapa, A. T., Rittner, L., Costallat, L. T. L., & Appenzeller, S. (2018). Brain diffusion tensor MRI in systematic lupus erythematosus: A systematic review. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 17).
- 46) Cox, J. G., de Groot, M., Cole, J. H., Williams, S. C. R., & Kempton, M. J. (2023). A meta-analysis of structural MRI studies of the brain in systemic lupus erythematosus (SLE). In *Clinical Rheumatology* (Vol. 42).

- 47) Cozzani, E., Drosera, M., Gasparini, G., & Parodi, A. (2014). Serology of lupus erythematosus: Correlation between immunopathological features and clinical aspects. In *Autoimmune Diseases* (Vol. 2014).
- 48) Craske, M. G., Rauch, S. L., Ursano, R., Prenoveau, J., Pine, D. S., & Zinbarg, R. E. (2009). What is an anxiety disorder? In *Depression and Anxiety* (Vol. 26).
- 49) Da Silva, J. A. P., Jacobs, J. W. G., Kirwan, J. R., Boers, M., Saag, K. G., Inês, L. B. S., De Koning, E. J. P., Buttgereit, F., Cutolo, M., Capell, H., Rau, R., & Bijlsma, J. W. J. (2006). Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: Published evidence and prospective trial data. In *Annals of the Rheumatic Diseases* (Vol. 65).
- 50) de Brito-Marques, P. R., Cabral-Filho, J. E., & Miranda, R. M. (2012). Visual reproduction test in normal elderly: Influence of schooling and visual task complexity. *Dementia e Neuropsychologia*, 6(2). <https://doi.org/10.1590/s1980-57642012dn06020005>
- 51) Degiorgio, L. A., Konstantinov, K. N., Lee, S. C., Hardin, J. A., Volpe, B. T., & Diamond, B. (2001). A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nature Medicine*, 7(11). <https://doi.org/10.1038/nm1101-1189>
- 52) Dema, B., & Charles, N. (2016). Autoantibodies in SLE: Specificities, isotypes and receptors. *Antibodies*, 5(1). <https://doi.org/10.3390/antib5010002>
- 53) Dobbs, B. M., & Shergill, S. S. (2013). How effective is the trail making test (parts a and b) in identifying cognitively impaired drivers? *Age and Ageing*, 42(5). <https://doi.org/10.1093/ageing/aft073>
- 54) Elbir, M., Alp Topbaş, Ö., Bayad, S., Kocabaş, T., Zülkif Topak, O., Çetin, Ş., Özdel, O., Ateşçi, F., & Aydemir, Ö. (2019). Adaptation and reliability of the structured clinical interview for DSM-5-disorders - clinician version (SCID-5/CV) to the Turkish language. *Turk Psikiyatri Dergisi*, 30(1). <https://doi.org/10.5080/u23431>
- 55) Elkon, K., & Casali, P. (2008). Nature and functions of autoantibodies. In *Nature Clinical Practice Rheumatology* (Vol. 4).
- 56) Emmer, B. J., Veer, I. M., Steup-Beekman, G. M., Huizinga, T. W. J., Van Der Grond, J., & Van Buchem, M. A. (2010). Tract-based spatial statistics on diffusion tensor imaging in systemic lupus erythematosus reveals localized involvement of white matter tracts. *Arthritis Care and Research*, 62(12). <https://doi.org/10.1002/art.27717>
- 57) Endres, D., Rauer, S., Kern, W., Venhoff, N., Maier, S. J., Runge, K., Süß, P., Feige, B., Nickel, K., Heidt, T., Domschke, K., Egger, K., Prüss, H., Meyer, P. T., & Tebartz van

- Elst, L. (2019). Psychiatric Presentation of Anti-NMDA Receptor Encephalitis. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01086>
- 58) Figueiredo-Braga, M., Cornaby, C., Cortez, A., Bernardes, M., Terroso, G., Figueiredo, M., Dos Santos Mesquita, C., Costa, L., & Poole, B. D. (2018). Depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: The crosstalk between immunological, clinical, and psychosocial factors. *Medicine (United States)*, 97(28). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011376>
- 59) Fonseca, R., Bernardes, M., Terroso, G., De Sousa, M., & Figueiredo-Braga, M. (2014). Silent burdens in disease: Fatigue and depression in SLE. *Autoimmune Diseases*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/790724>
- 60) Frosch, M., Vogl, T., Waldherr, R., Sorg, C., Sunderkötter, C., & Roth, J. (2004). Expression of MRP8 and MRP14 by macrophages is a marker for severe forms of glomerulonephritis. *Journal of Leukocyte Biology*, 75(2). <https://doi.org/10.1189/jlb.0203076>
- 61) Gaillard F, Chieng R, Hacking C, et al. Corpus callosum. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 16 Sep 2023) <https://doi.org/10.53347/rID-4672>
- 62) Gaspelin, N., Ruthruff, E., & Pashler, H. (2013). Divided attention: An undesirable difficulty in memory retention. *Memory and Cognition*, 41(7). <https://doi.org/10.3758/s13421-013-0326-5>
- 63) Gitelman, D. R., Klein-Gitelman, M. S., Ying, J., Sagcal-Gironella, A. C. P., Zelko, F., Beebe, D. W., Difrancesco, M., Parrish, T., Hummel, J., Beckwith, T., & Brunner, H. I. (2013). Brain morphometric changes associated with childhood-onset systemic lupus erythematosus and neurocognitive deficit. *Arthritis and Rheumatism*, 65(8). <https://doi.org/10.1002/art.38009>
- 64) Gladman, D. D., Goldsmith, C. H., Urowitz, M. B., Bacon, P., Fortin, P., Ginzler, E., Gordon, C., Hanly, J. G., Isenberg, D. A., Petri, M., Nived, O., Snaith, M., & Sturfelt, G. (2000). The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for systemic lupus erythematosus international comparison. *Journal of Rheumatology*, 27(2).
- 65) Gladman, D. D., Ibañez, D., & Urowitz, M. B. (2002). Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *Journal of Rheumatology*, 29(2). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-04434-9.50060-9>
- 66) Glover, G. H. (2011). Overview of functional magnetic resonance imaging. In *Neurosurgery Clinics of North America* (Vol. 22).

- 67) González, A., & Massardo, L. (2018). Antibodies and the brain: Antiribosomal P protein antibody and the clinical effects in patients with systemic lupus erythematosus. In *Current Opinion in Neurology* (Vol. 31).
- 68) Gordon, C., Isenberg, D., Lerstrøm, K., Norton, Y., Nikai, E., Pushparajah, D. S., & Schneider, M. (2013). The substantial burden of systemic lupus erythematosus on the productivity and careers of patients: A European patient-driven online survey. *Rheumatology (United Kingdom)*, 52(12). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket300>
- 69) Gorphe, P. (2019). A comprehensive review of Hep-2 cell line in translational research for laryngeal cancer. *American journal of cancer research*, 9(4).
- 70) Graham, J. H., Yoachim, S. D., & Gould, K. A. (2020). Estrogen Receptor Alpha Signaling Is Responsible for the Female Sex Bias in the Loss of Tolerance and Immune Cell Activation Induced by the Lupus Susceptibility Locus Sle1b. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.582214>
- 71) Grela, P., Sawa-Makarska, J., Gordiyenko, Y., Robinson, C. V., Grankowski, N., & Tchórzewski, M. (2008). Structural properties of the human acidic ribosomal P proteins forming the P1-P2 heterocomplex. *Journal of Biochemistry*, 143(2). <https://doi.org/10.1093/jb/mvm207>
- 72) Grygiel-Górniak, B., Rogacka, N., & Puszczewicz, M. (2018). Antinuclear antibodies in healthy people and non-rheumatic diseases - diagnostic and clinical implications. In *Reumatologia* (Vol. 56).
- 73) Grzybowski, A., & Parish, L. C. (2011). Robert Willan: Pioneer in morphology. *Clinics in Dermatology*, 29(2). <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.09.005>
- 74) Hanly, J. G., Kozora, E., Beyea, S. D., & Birnbaum, J. (2019). Review: Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Current Status and Future Directions. In *Arthritis and Rheumatology* (Vol. 71).
- 75) Hanly, J. G., Li, Q., Su, L., Urowitz, M. B., Gordon, C., Bae, S. C., Romero-Diaz, J., Sanchez-Guerrero, J., Bernatsky, S., Clarke, A. E., Wallace, D. J., Isenberg, D. A., Rahman, A., Merrill, J. T., Fortin, P. R., Gladman, D. D., Bruce, I. N., Petri, M., Ginzler, Ellen M., . . . Farewell, V. (2019). Psychosis in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. *Arthritis and Rheumatology*, 71(2). <https://doi.org/10.1002/art.40764>
- 76) Hanly, J. G., Robertson, J. W., Legge, A., Kamintsky, L., Aristi, G., Friedman, A., Beyea, S. D., Fisk, J. D., Omisade, A., Calkin, C., Bardouille, T., Bowen, C., Matheson, K., & Hashmi, J. A. (2023). Resting state functional connectivity in SLE patients and association

- with cognitive impairment and blood–brain barrier permeability. *Rheumatology*, 62(2).
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac343>
- 77) Hanly, J. G., Su, L., Urowitz, M. B., Romero-Diaz, J., Gordon, C., Bae, S. C., Bernatsky, S., Clarke, A. E., Wallace, D. J., Merrill, J. T., Isenberg, D. A., Rahman, A., Ginzler, E. M., Petri, M., Bruce, I. N., Dooley, M. A., Fortin, P., Gladman, D. D., Sanchez-Guerrero, J., . . . Farewell, V. (2015). Mood disorders in systemic lupus erythematosus: Results from an international inception cohort study. *Arthritis and Rheumatology*, 67(7).
<https://doi.org/10.1002/art.39111>
- 78) He, Y., & Sawalha, A. H. (2018). Drug-induced lupus erythematosus: An update on drugs and mechanisms. In *Current Opinion in Rheumatology* (Vol. 30).
- 79) Hepburn, A. L. (2001). The LE cell. *Rheumatology*, 40(7).
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.7.826>
- 80) Herrada, A. A., Escobedo, N., Iruretagoyena, M., Valenzuela, R. A., Burgos, P. I., Cuitino, L., & Llanos, C. (2019). Innate immune cells' contribution to systemic lupus erythematosus. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 10).
- 81) Hinkley, L. B. N., Marco, E. J., Findlay, A. M., Honma, S., Jeremy, R. J., Strominger, Z., Bukshpun, P., Wakahiro, M., Brown, W. S., Paul, L. K., Barkovich, A. J., Mukherjee, P., Nagarajan, S. S., & Sherr, E. H. (2012). The role of corpus callosum development in functional connectivity and cognitive processing. *PLoS ONE*, 7(8).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039804>
- 82) Hirohata, S., Sakuma, Y., Yanagida, T., & Yoshio, T. (2014). Association of cerebrospinal fluid anti-Sm antibodies with acute confusional state in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Research and Therapy*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0450-z>
- 83) Hisli, N. (1989). Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. *Psikoloji dergisi*, 7(23), 3-13.
- 84) Ho, R. C., Husain, S. F., & Ho, C. S. (2018). Cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus: The challenge in diagnosis and management. *Rheumatology Practice and Research*, 3. <https://doi.org/10.1177/2059902118792434>
- 85) Hochberg, M. C. (1997). Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. In *Arthritis and Rheumatism* (Vol. 40).
- 86) Hochberg, M. C., Silman, A. J., Smolen, J. S., Weinblatt, M. E., & Weisman, M. H. (2014). *Rheumatology: Sixth Edition* (Vol. 1-2).

- 87) Hu, Y., & Zhan, G. (2022). Anxiety and depression prevalence and their risk factors in lupus nephritis patients: A case–control study. *Immunity, Inflammation and Disease*, 10(9). <https://doi.org/10.1002/iid3.689>
- 88) Hughes, M., Sundgren, P. C., Fan, X., Foerster, B., Nan, B., Welsh, R. C., Williamson, J. A., Attwood, J., Maly, P. V., Chenevert, T. L., McCune, W., & Gebarski, S. (2007). Diffusion tensor imaging in patients with acute onset of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A prospective study of apparent diffusion coefficient, fractional anisotropy values, and eigenvalues in different regions of the brain. *Acta Radiologica*, 48(2). <https://doi.org/10.1080/02841850601105825>
- 89) Isenberg, D. A., Manson, J. J., Ehrenstein, M. R., & Rahman, A. (2007). Fifty years of anti-ds DNA antibodies: Are we approaching journey's end? In *Rheumatology* (Vol. 46).
- 90) Ito, M. (2008). Control of mental activities by internal models in the cerebellum. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 9).
- 91) Janelle, F., Iorio-Morin, C., D'Amour, S., & Fortin, D. (2022). Superior Longitudinal Fasciculus: A Review of the Anatomical Descriptions With Functional Correlates. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 13).
- 92) Jones J, Hacking C, Sciacca F, et al. Cerebral peduncles. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 16 Sep 2023) <https://doi.org/10.53347/rID-5810>
- 93) Jones J, Mellam Y, Glick Y, et al. External capsule. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 16 Sep 2023) <https://doi.org/10.53347/rID-5826>
- 94) Jung, R. E., Chavez, R. S., Flores, R. A., Qualls, C., Sibbitt, W. L., & Roldan, C. A. (2012). White matter correlates of neuropsychological dysfunction in systemic Lupus Erythematosus. *PLoS ONE*, 7(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028373>
- 95) Jung, R. E., Segall, J. M., Grazioplene, R. G., Qualls, C., Sibbitt, W. L., & Roldan, C. A. (2010). Cortical thickness and subcortical gray matter reductions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE*, 5(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009302>
- 96) Kamintsky, L., Beyea, S. D., Fisk, J. D., Hashmi, J. A., Omisade, A., Calkin, C., Bardouille, T., Bowen, C., Quraan, M., Mitnitski, A., Matheson, K., Friedman, A., & Hanly, J. G. (2020). Blood-brain barrier leakage in systemic lupus erythematosus is associated with gray matter loss and cognitive impairment. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(12). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218004>
- 97) Kampylafka, E. I., Alexopoulos, H., Kosmidis, M. L., Panagiotakos, D. B., Vlachoyiannopoulos, P. G., Dalakas, M. C., Moutsopoulos, H. M., & Tzioufas, A. G. (2013). Incidence and Prevalence of Major Central Nervous System Involvement in

- Systemic Lupus Erythematosus: A 3-Year Prospective Study of 370 Patients. *PLoS ONE*, 8(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055843>
- 98) Kandane-Rathnayake, R., Golder, V., Louthrenoo, W., Chen, Y. H., Cho, J., Lateef, A., Hamijoyo, L., Luo, S. F., Wu, Y. J. J., Navarra, S. V., Zamora, L., Li, Z., Sockalingam, S., Katsumata, Y., Harigai, M., Hao, Y., Zhang, Z., Basnayake, B. M. D. B., Chan, M., Morand, E. F. (2022). Lupus low disease activity state and remission and risk of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective, multinational, longitudinal cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 4(12). [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(22\)00304-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00304-6)
- 99) Karassa, F. B., Afeltra, A., Ambrozic, A., Chang, D. M., De Keyser, F., Doria, A., Galeazzi, M., Hirohata, S., Hoffman, I. E. A., Inanc, M., Massardo, L., Mathieu, A., Mok, C. C., Morozzi, G., Sanna, G., Spindler, A. J., Tzioufas, A. G., Yoshio, T., & Ioannidis, J. P. A. (2006). Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: An international meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*, 54(1). <https://doi.org/10.1002/art.21539>
- 100) Kasturi, S., Szymonifka, J., Burket, J. C., Berman, J. R., Kirou, K. A., Levine, A. B., Sammaritano, L. R., & Mandl, L. A. (2017). Validity and reliability of patient reported outcomes measurement information system computerized adaptive tests in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 44(7). <https://doi.org/10.3899/jrheum.161202>
- 101) Katsiari, C. G., Liossis, S. N. C., & Sfikakis, P. P. (2010). The pathophysiologic role of monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus: A reappraisal. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (Vol. 39).
- 102) Katz, P. P., Andrews, J., Yazdany, J., Schmajuk, G., Trupin, L., & Yelin, E. (2017). Is frailty a relevant concept in SLE? *Lupus Science and Medicine*, 4(1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2016-000186>
- 103) Katzav, A., Solodcev, I., Brodsky, O., Chapman, J., Pick, C. G., Blank, M., Zhang, W., Reichlin, M., & Shoenfeld, Y. (2007). Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis and Rheumatism*, 56(3). <https://doi.org/10.1002/art.22419>
- 104) Kello, N., Anderson, E., & Diamond, B. (2019). Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: A Case for Initiating Trials. In *Arthritis and Rheumatology* (Vol. 71).
- 105) Khedr, E. M., Gamal, R. M., Rashad, S. M., Yacoub, M., & Ahmed, G. K. (2021). Impact of depression on quality of life in systemic lupus erythematosus patients. *Egyptian Journal*

- of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, 57(1). <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00343-y>
- 106) Kozora, E., & Filley, C. M. (2011). Cognitive dysfunction and white matter abnormalities in systemic lupus erythematosus. In *Journal of the International Neuropsychological Society* (Vol. 17).
- 107) Kozora, E., Arciniegas, D.B., Zhang, L. et al. Neuropsychological patterns in systemic lupus erythematosus patients with depression. *Arthritis Res Ther* 9, R48 (2007). <https://doi.org/10.1186/ar2203>
- 108) Kozora, E., Filley, C. M., Erkan, D., Uluğ, A. M., Vo, A., Ramon, G., Burleson, A., Zimmerman, R. D., & Lockshin, M. D. (2018). Longitudinal evaluation of diffusion tensor imaging and cognition in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27(11). <https://doi.org/10.1177/0961203318793215>
- 109) Lebow, M., Chen, A. Overshadowed by the amygdala: the bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 21, 450–463 (2016). <https://doi.org/10.1038/mp.2016.1>
- 110) Lew, D., Huang, X., Kellahan, S. R., Xian, H., Eisen, S., & Kim, A. H. J. (2022). Anxiety Symptoms Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus Persist Over Time and Are Independent of SLE Disease Activity. *ACR Open Rheumatology*, 4(5). <https://doi.org/10.1002/acr2.11417>
- 111) Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- 112) Liang, M. H., Corzillius, M., Bae, S. C., Lew, R. A., Fortin, P. R., Gordon, C., Isenberg, D., Alarcón, G. S., Straaton, K. V., Denburg, J., Denburg, S., Esdaile, J. M., Glanz, B. I., Karlson, E. W., Khoshbin, S., Rogers, M. P., Schur, P. H., Hanly, J. G., Kozora, E., . . . Winer, J. B. (1999). The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and Rheumatism*, 42(4). [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199904\)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F)
- 113) Liao, J., Kang, J., Li, F., Li, Q., Wang, J., Tang, Q., Mao, N., Li, S., & Xie, X. (2022). A cross-sectional study on the association of anxiety and depression with the disease activity of systemic lupus erythematosus. *BMC Psychiatry*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04236-z>
- 114) Lie, T. H., & Rothfield, N. F. (1972). An evaluation of the preliminary criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 15(5). <https://doi.org/10.1002/art.1780150510>

- 115) Liu, S., Cheng, Y., Xie, Z., Lai, A., Lv, Z., Zhao, Y., Xu, X., Luo, C., Yu, H., Shan, B., Xu, L., & Xu, J. (2018). A Conscious Resting State fMRI Study in SLE Patients Without Major Neuropsychiatric Manifestations. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00677>
- 116) Liu, S., Cheng, Y., Zhao, Y., Yu, H., Lai, A., Lv, Z., Xu, X., Luo, C., Shan, B., Xu, L., & Xu, J. (2018). Clinical factors associated with brain volume reduction in systemic lupus erythematosus patients without major neuropsychiatric manifestations. *Frontiers in Psychiatry*, 9(FEB). <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00008>
- 117) Lu, R., Munroe, M. E., Guthridge, J. M., Bean, K. M., Fife, D. A., Chen, H., Slight-Webb, S. R., Keith, M. P., Harley, J. B., & James, J. A. (2016). Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies. *Journal of Autoimmunity*, 74. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.001>
- 118) Mackay, M. (2015). Lupus brain fog: a biologic perspective on cognitive impairment, depression, and fatigue in systemic lupus erythematosus. In *Immunologic Research* (Vol. 63).
- 119) Mackay, M., Vo, A., Tang, C. C., Small, M., Anderson, E. W., Ploran, E. J., Storbeck, J., Bascetta, B., Kang, S., Aranow, C., Sartori, C., Watson, P., Volpe, B. T., Diamond, B., & Eidelberg, D. (2019). Metabolic and microstructural alterations in the SLE brain correlate with cognitive impairment. *JCI Insight*, 4(1). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124002>
- 120) Madsen, K. S., Baaré, W. F. C., Skimminge, A., Vestergaard, M., Siebner, H. R., & Jernigan, T. L. (2011). Brain microstructural correlates of visuospatial choice reaction time in children. *NeuroImage*, 58(4). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.032>
- 121) Magro-Checa, C., Kumar, S., Ramiro, S., Beart-van de Voorde, L. J., Eikenboom, J., Ronen, I., de Bresser, J., van Buchem, M. A., Huizinga, T. W., & Steup-Beekman, G. M. (2019). Are serum autoantibodies associated with brain changes in systemic lupus erythematosus? MRI data from the Leiden NP-SLE cohort. *Lupus*, 28(1). <https://doi.org/10.1177/0961203318816819>
- 122) Mahieu, M. A., Ahn, G. E., Chmiel, J. S., Dunlop, D. D., Helenowski, I. B., Semanik, P., Song, J., Yount, S., Chang, R. W., & Ramsey-Goldman, R. (2016). Fatigue, patient reported outcomes, and objective measurement of physical activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 25(11). <https://doi.org/10.1177/0961203316631632>
- 123) Maingard J, Bell D, Chieng R, et al. Internal capsule. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 16 Sep 2023) <https://doi.org/10.53347/rID-29687>

- 124) Mallavarapu, R. K., & Grimsley, E. W. (2007). The history of lupus erythematosus. In *Southern Medical Journal* (Vol. 100).
- 125) Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. In *Allergy, Asthma and Clinical Immunology* (Vol. 14).
- 126) Martino, J., De Witt Hamer, P. C., Berger, M. S., Lawton, M. T., Arnold, C. M., De Lucas, E. M., & Duffau, H. (2013). Analysis of the subcomponents and cortical terminations of the perisylvian superior longitudinal fasciculus: A fiber dissection and DTI tractography study. In *Brain Structure and Function* (Vol. 218).
- 127) Massardo, L., Bravo-Zehnder, M., Calderón, J., Flores, P., Padilla, O., Aguirre, J. M., Scoriels, L., & González, A. (2015). Anti-N-methyl-D-aspartate receptor and anti-ribosomal-P autoantibodies contribute to cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(6). <https://doi.org/10.1177/0961203314555538>
- 128) Mathian, A., Weinberg, A., Gallegos, M., Banchereau, J., & Koutouzov, S. (2005). IFN- α Induces Early Lethal Lupus in Preautoimmune (New Zealand Black \times New Zealand White)F1 but Not in BALB/c Mice. *The Journal of Immunology*, 174(5). <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.5.2499>
- 129) Matus, S., Burgos, P. V., Bravo-Zehnder, M., Kraft, R., Porrás, O. H., Farías, P., Barros, L. F., Torrealba, F., Massardo, L., Jacobelli, S., & González, A. (2007). Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis. *Journal of Experimental Medicine*, 204(13). <https://doi.org/10.1084/jem.20071285>
- 130) McElhone, K., Abbott, J., & Teh, L. S. (2006). A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. In *Lupus* (Vol. 15).
- 131) McMurray, R. W., & May, W. (2003). Sex hormones and systemic lupus erythematosus: Review and meta-analysis. In *Arthritis and Rheumatism* (Vol. 48).
- 132) Mechelli, A., Price, C., Friston, K., & Ashburner, J. (2005). Voxel-Based Morphometry of the Human Brain: Methods and Applications. *Current Medical Imaging Reviews*, 1(2). <https://doi.org/10.2174/1573405054038726>
- 133) Mizrachi, M., Anderson, E., Carroll, K. R., Tehrani, N., Volpe, B. T., & Diamond, B. (2022). Cognitive dysfunction in SLE: An understudied clinical manifestation. In *Journal of Autoimmunity* (Vol. 132).
- 134) Moore, E., Huang, M. W., & Putterman, C. (2020). Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. In *Current Opinion in Rheumatology* (Vol. 32).

- 135) Morales, H., & Tomsick, T. (2015). Middle cerebellar peduncles: Magnetic resonance imaging and pathophysiologic correlate. *World Journal of Radiology*, 7(12). <https://doi.org/10.4329/wjr.v7.i12.438>
- 136) Moustafa, A. T., Moazzami, M., Engel, L., Bangert, E., Hassanein, M., Marzouk, S., Kravtsenyuk, M., Fung, W., Eder, L., Su, J., Wither, J. E., & Touma, Z. (2020). Prevalence and metric of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (Vol. 50).
- 137) Muscal, E., Traipe, E., De Guzman, M., Myones, B. L., Brey, R. L., & Hunter, J. V. (2010). Cerebral and cerebellar volume loss in children and adolescents with systemic lupus erythematosus: A review of clinically acquired brain magnetic resonance imaging. *Journal of Rheumatology*, 37(8). <https://doi.org/10.3899/jrheum.090983>
- 138) Niu, C., Tan, X., Liu, X., Han, K., Niu, M., Xu, J., Zhao, L., Wu, Y., Deng, F., Huang, Q., Wu, X., Huang, H., Xu, Y., & Huang, R. (2018). Cortical thickness reductions associate with abnormal resting-state functional connectivity in non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Brain Imaging and Behavior*, 12(3). <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9729-4>
- 139) Nolze-Charron, G., Dufort-Rouleau, R., Houde, J. C., Dumont, M., Castellano, C. A., Cunnane, S., Lorrain, D., Fülöp, T., Descoteaux, M., & Bocti, C. (2020). Tractography of the external capsule and cognition: A diffusion MRI study of cholinergic fibers. *Experimental Gerontology*, 130. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110792>
- 140) Nowicka-Sauer, K., Czuszyńska, Z., Majkiewicz, M., Smoleńska, Z., Jarmoszewicz, K., Olesińska, M., & Siebert, J. (2012). Neuropsychological assessment in mixed connective tissue disease: Comparison with systemic lupus erythematosus. In *Lupus* (Vol. 21).
- 141) Nowicka-Sauer, K., Czuszyńska, Z., Smoleńska, Z., & Siebert, J. (2011). Neuropsychological assessment in systemic lupus erythematosus patients: Clinical usefulness of first-choice diagnostic tests in detecting cognitive impairment and preliminary diagnosis of neuropsychiatric lupus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 29(2).
- 142) Nowicka-Sauer, K., Hajduk, A., Kujawska-Danecka, H., Banaszekiewicz, D., Smoleńska, Czuszyńska, Z., & Siebert, J. (2018). Illness perception is significantly determined by depression and anxiety in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 27(3). <https://doi.org/10.1177/0961203317751858>
- 143) Okamoto, K., Tokiguchi, S., Furusawa, T., Ishikawa, K., Quardery, A. F., Shinbo, S., & Sasai, K. (2003). MR Features of Diseases Involving Bilateral Middle Cerebellar Peduncles. In *American Journal of Neuroradiology* (Vol. 24).

- 144) Oroszi, G., Lapteva, L., Davis, E., Yarboro, C. H., Weickert, T., Roebuck-Spencer, T., Bleiberg, J., Rosenstein, D., Pao, M., Lipsky, P. E., Goldman, D., Lipsky, R. H., & Illei, G. G. (2006). The Met66 allele of the functional Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene confers protection against neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(10). <https://doi.org/10.1136/ard.2006.051623>
- 145) Öktem, Ö. (1992). Sözel bellek süreçleri testi (SBST): Bir ön çalışma. *Nöropsikiyatri Arşivi*.
- 146) Paholpak, P., Rangseekajee, P., & Foocharoen, C. (2012). Characteristics, treatments and outcome of psychosis in Thai SLE patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 73(6). <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.08.006>
- 147) Palmer, S. C., Tunnicliffe, D. J., Singh-Grewal, D., Mavridis, D., Tonelli, M., Johnson, D. W., Craig, J. C., Tong, A., & Strippoli, G. F. M. (2017). Induction and Maintenance Immunosuppression Treatment of Proliferative Lupus Nephritis: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *American Journal of Kidney Diseases*, 70(3). <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.008>
- 148) Paran D, Litinsky I, Shapira-Lichter I, Navon S, Hendler T, Caspi D, et al. Impaired memory and learning abilities in patients with systemic lupus erythematosus as measured by the Rey Auditory Verbal Learning Test. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):812–6.
- 149) Pentari, A., Simos, N., Tzagarakis, G., Kagialis, A., Bertsiyas, G., Kavroulakis, E., Gratsia, E., Sidiropoulos, P., Boumpas, D. T., & Papadaki, E. (2023). Altered hippocampal connectivity dynamics predicts memory performance in neuropsychiatric lupus: a resting-state fMRI study using cross-recurrence quantification analysis. *Lupus Science and Medicine*, 10(2). <https://doi.org/10.1136/lupus-2023-000920>
- 150) Peterson, L., & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. *Journal of Experimental Psychology*, 58(3). <https://doi.org/10.1037/h0049234>
- 151) Petri, M., Naqibuddin, M., Carson, K. A., Wallace, D. J., Weisman, M. H., Holliday, S. L., Sampedro, M., Padilla, P. A., & Brey, R. L. (2010). Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*, 37(10). <https://doi.org/10.3899/jrheum.091366>
- 152) Petri, M., Orbai, A. M., Alarcón, G. S., Gordon, C., Merrill, J. T., Fortin, P. R., Bruce, I. N., Isenberg, D., Wallace, D. J., Nived, O., Sturfelt, G., Ramsey-Goldman, R., Bae, S. C., Hanly, J. G., Sánchez-Guerrero, J., Clarke, A., Aranow, C., Manzi, S., Urowitz, M., . . . Magder, L. S. (2012). Derivation and validation of the systemic lupus international

- collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 64(8). <https://doi.org/10.1002/art.34473>
- 153) Piroozmand, A., Kashani, H. H., & Zamani, B. (2017). Correlation between Epstein-Barr virus infection and disease activity of systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(2). <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.2.523>
- 154) Preziosa, P., Rocca, M. A., Ramirez, G. A., Bozzolo, E. P., Canti, V., Pagani, E., Valsasina, P., Moiola, L., Rovere-Querini, P., Manfredi, A. A., & Filippi, M. (2020). Structural and functional brain connectomes in patients with systemic lupus erythematosus. *European Journal of Neurology*, 27(1). <https://doi.org/10.1111/ene.14041>
- 155) Rai, D., Garg, R. K., Malhotra, H. S., Verma, R., Jain, A., Tiwari, S. C., & Singh, M. K. (2014). Acute confusional state/delirium: An etiological and prognostic evaluation. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17(1). <https://doi.org/10.4103/0972-2327.128541>
- 156) Ramírez Sepúlveda, J. I., Bolin, K., Mofors, J., Leonard, D., Svenungsson, E., Jönsen, A., Bengtsson, C., Wahren-Herlenius, M., Zickert, A., Björk, A., Bengtsson, A. A., Jönsen, A., Bengtsson, C., Sjöwall, C., Enocsson, H., Wetterö, J., Eriksson, P., Leonard, D., Svenungsson, E., . . . Wahren-Herlenius, M. (2019). Sex differences in clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Biology of Sex Differences*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0274-2>
- 157) Rees, F., Doherty, M., Grainge, M. J., Lanyon, P., & Zhang, W. (2017). The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (United Kingdom)*, 56(11). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex260>
- 158) Rees, F., Doherty, M., Grainge, M., Davenport, G., Lanyon, P., & Zhang, W. (2016). The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(1). <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206334>
- 159) Reeves, W. H., Xu, Y., Zhuang, H., Li, Y., & Yang, L. (2010). Origins of Antinuclear Antibodies. In *Systemic Lupus Erythematosus, Fifth Edition*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374994-9.10013-0>
- 160) Rivera, T. L., Izmirly, P. M., Birnbaum, B. K., Byrne, P., Brauth, J. B., Katholi, M., Kim, M. Y., Fischer, J., Clancy, R. M., & Buyon, J. P. (2009). Disease progression in mothers of children enrolled in the Research Registry for Neonatal Lupus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(6). <https://doi.org/10.1136/ard.2008.088054>

- 161) Roebuck-Spencer, T. M., Yarboro, C., Nowak, M., Takada, K., Jacobs, G., Lapteva, L., Weickert, T., Volpe, B., Diamond, B., Illei, G., & Bleiberg, J. (2006). Use of computerized assessment to predict neuropsychological functioning and emotional distress in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care and Research*, 55(3). <https://doi.org/10.1002/art.21992>
- 162) Roy-Byrne, P., Afari, N., Ashton, S., Fischer, M., Goldberg, J., & Buchwald, D. (2002). Chronic fatigue and anxiety/depression: A twin study. *British Journal of Psychiatry*, 180(JAN.). <https://doi.org/10.1192/bjp.180.1.29>
- 163) Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. In *Nature Reviews Neurology* (Vol. 10).
- 164) Sacher, J., Neumann, J., Fünfstück, T., Soliman, A., Villringer, A., & Schroeter, M. L. (2012). Mapping the depressed brain: A meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 140).
- 165) Salmon, J. E., Girardi, G., & Lockshin, M. D. (2007). The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: Implications for the therapy of pregnant patients. In *Nature Clinical Practice Rheumatology* (Vol. 3).
- 166) Sánchez-Guerrero, J., Villegas, A., Mendoza-Fuentes, A., Romero-Díaz, J., Moreno-Coutiño, G., & Cravioto, C. C. (2001). Disease activity during the premenopausal and postmenopausal periods in women with systemic lupus erythematosus. *American Journal of Medicine*, 111(6). [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)00885-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00885-3)
- 167) Sarbu, N., Alobeidi, F., Toledano, P., Espinosa, G., Giles, I., Rahman, A., Yousry, T., Capurro, S., Jäger, R., Cervera, R., & Bargalló, N. (2015). Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: Systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 14).
- 168) Sarwar, S., Mohamed, A. S., Rogers, S., Sarmast, S. T., Kataria, S., Mohamed, K. H., Khalid, M. Z., Saeeduddin, M. O., Shiza, S. T., Ahmad, S., Awais, A., & Singh, R. (2021). Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A 2021 Update on Diagnosis, Management, and Current Challenges. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.17969>
- 169) Sato, S., Temmoku, J., Fujita, Y., Yashiro-Furuya, M., Matsuoka, N., Asano, T., Kobayashi, H., Watanabe, H., & Migita, K. (2020). Autoantibodies associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the quest for symptom-specific biomarkers. In *Fukushima journal of medical science* (Vol. 66).
- 170) Schermuly, I., Fellgiebel, A., Wagner, S., Yakushev, I., Stoeter, P., Schmitt, R., Knickenberg, R. J., Bleichner, F., & Beutel, M. E. (2010). Association between cingulum

- bundle structure and cognitive performance: An observational study in major depression. *European Psychiatry*, 25(6). <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.05.001>
- 171) Schmahmann, J. D. (1998). Dysmetria of thought: Clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. In *Trends in Cognitive Sciences* (Vol. 2).
- 172) Sciascia, S., Bertolaccini, M. L., Roccatello, D., Khamashta, M. A., & Sanna, G. (2014). Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Journal of Neurology*, 261(9). <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7406-8>
- 173) Scofield, R. H., & Oates, J. C. (2009). The place of William Osler in the description of systemic lupus erythematosus. *American Journal of the Medical Sciences*, 338(5). <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181acbd71>
- 174) Scott, R. S., McMahon, E. J., Pop, S. M., Reap, E. A., Caricchio, R., Cohen, P. L., Shelton Earp, H., & Matsushima, G. K. (2001). Phagocytosis and clearance of apoptotic cells is mediated by MER. *Nature*, 411(6834). <https://doi.org/10.1038/35075603>
- 175) Seawell, A. H., & Danoff-Burg, S. (2005). Body image and sexuality in women with and without systemic lupus erythematosus. In *Sex Roles* (Vol. 53).
- 176) Seet, D., Allameen, N. A., Tay, S. H., Cho, J., & Mak, A. (2021). Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Immunopathology, Clinical Manifestations, Neuroimaging and Management. In *Rheumatology and Therapy* (Vol. 8).
- 177) Senova, S., Fomenko, A., Gondard, E., & Lozano, A. M. (2020). Anatomy and function of the fornix in the context of its potential as a therapeutic target. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (Vol. 91).
- 178) Shapira-Lichter, I., Weinstein, M., Lustgarten, N., Ash, E., Litinsky, I., Aloush, V., Anouk, M., Caspi, D., Hendler, T., & Paran, D. (2016). Impaired diffusion tensor imaging findings in the corpus callosum and cingulum may underlie impaired learning and memory abilities in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 25(11). <https://doi.org/10.1177/0961203316636471>
- 179) Shastri, R. K., Shah, G. V., Wang, P., Cagnoli, P., Schmidt-Wilcke, T., McCune, J., Harris, R., & Sundgren, P. C. (2016). MR Diffusion Tractography to Identify and Characterize Microstructural White Matter Tract Changes in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Academic Radiology*, 23(11). <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.03.019>
- 180) Silvagni, E., Inglese, F., Bortoluzzi, A., Borrelli, M., Goeman, J. J., Revenaz, A., Groppo, E., Steup-Beekman, G. M., Huizinga, T. W. J., Ronen, I., De Bresser, J., Fainardi, E., Govoni, M., & Ercan, E. (2021). Longitudinal changes in cerebral white matter

- microstructure in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (United Kingdom)*, 60(6). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa677>
- 181) Sim, T. M., Ong, S. J., Mak, A., & Tay, S. H. (2022). Type I Interferons in Systemic Lupus Erythematosus: A Journey from Bench to Bedside. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 23).
- 182) Singer J, Denburg JA. Diagnostic criteria for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: the results of a consensus meeting. The Ad Hoc neuropsychiatric lupus workshop group. *J Rheumatol.* (1990) 17:1397–1402.
- 183) Slater, C. A., Davis, R. B., & Shmerling, R. H. (1996). Antinuclear antibody testing: A study of clinical utility. *Archives of Internal Medicine*, 156(13). <https://doi.org/10.1001/archinte.156.13.1421>
- 184) Spreen, O., & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary* (2nd ed.), New York: Oxford University Press.
- 185) Steele, J. D., Christmas, D., Eljamel, M. S., & Matthews, K. (2008). Anterior Cingulotomy for Major Depression: Clinical Outcome and Relationship to Lesion Characteristics. *Biological Psychiatry*, 63(7). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.07.019>
- 186) Steens, S. C. A., Steup-Beekman, G. M., Bosma, G. P. T., Admiraal-Behloul, F., Olofsen, H., Doornbos, J., Huizinga, T. W. J., & Van Buchem, M. A. (2005). The effect of corticosteroid medication on quantitative MR parameters of the brain. *American Journal of Neuroradiology*, 26(10).
- 187) Strakowski, S. M., Adler, C. M., & DelBello, M. P. (2002). Volumetric MRI studies of mood disorders: Do they distinguish unipolar and bipolar disorder? In *Bipolar Disorders* (Vol. 4).
- 188) Suárez-Fueyo, A., Bradley, S. J., & Tsokos, G. C. (2016). T cells in Systemic Lupus Erythematosus. In *Current Opinion in Immunology* (Vol. 43).
- 189) Sun, S. S., Huang, W. S., Chen, J. J. H., Chang, C. P., Kao, C. H., & Wang, J. J. (2004). Evaluation of the effects of methylprednisolone pulse therapy in patients with systemic lupus erythematosus with brain involvement by Tc-99m HMPAO brain SPECT. *European Radiology*, 14(7). <https://doi.org/10.1007/s00330-003-2166-3>
- 190) Sun, X., Salat, D., Upchurch, K., Deason, R., Kowall, N., & Budson, A. (2014). Destruction of white matter integrity in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Journal of Investigative Medicine*, 62(7). <https://doi.org/10.1097/JIM.000000000000102>

- 191) Tan, E. M., Cohen, A. S., Fries, J. F., Masi, A. T., McShane, D. J., Rothfield, N. F., Schaller, J. G., Talal, N., & Winchester, R. J. (1982). The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 25(11). <https://doi.org/10.1002/art.1780251101>
- 192) Tan, X., Liu, X., Han, K., Zhao, L., Niu, M., Yao, Q., Huang, Q., Zhong, M., Mei, Y., Huang, R., & Xu, Y. (2023). Disrupted resting-state brain functional network properties in non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*, 32(4). <https://doi.org/10.1177/09612033231160725>
- 193) Tay, S. H., & Mak, A. (2017). Diagnosing and attributing neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: Time to untie the Gordian knot? *Rheumatology (United Kingdom)*, 56. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew338>
- 194) Teng, E. L., & Chui, H. C. (1987). The Modified Mini-Mental State (MMS) examination. *Journal of Clinical Psychiatry*, 48(8).
- 195) Tian, J., Zhang, D., Yao, X., Huang, Y., & Lu, Q. (2023). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(3). <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223035>
- 196) Tobyne, S. M., Ochoa, W. B., Bireley, J. D., Smith, V. M. J., Geurts, J. J. G., Schmahmann, J. D., & Klawiter, E. C. (2018). Cognitive impairment and the regional distribution of cerebellar lesions in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(13). <https://doi.org/10.1177/1352458517730132>
- 197) Tucker, L. B., Uribe, A. G., Fernández, M., Vilá, L. M., McGwin, G., Apte, M., Fessler, B. J., Bastian, H. M., Reveille, J. D., & Alarcón, G. S. (2008). Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: Results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*, 17(4). <https://doi.org/10.1177/0961203307087875>
- 198) Türkeş, N., Can, H., Kurt, M., & Elmastaş Dikeç, B. (2015). İz Sürme Testi'nin 20-49 Yaş Aralığında Türkiye İçin Norm Belirleme Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 26(3).
- 199) Vivaldo, J. F., de Amorim, J. C., Julio, P. R., de Oliveira, R. J., & Appenzeller, S. (2018). Definition of NPSLE: Does the ACR nomenclature still hold? In *Frontiers in Medicine* (Vol. 5).
- 200) Wallace, D. J., & Lyon, I. (1999). Pierre Cazenave and the first detailed modern description of lupus erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 28(5). [https://doi.org/10.1016/S0049-0172\(99\)80014-6](https://doi.org/10.1016/S0049-0172(99)80014-6)
- 201) Wang, P., Yang, J., Yin, Z., Duan, J., Zhang, R., Sun, J., Xu, Y., Liu, L., Chen, X., Li, H., Kang, J., Zhu, Y., Deng, X., Chang, M., Wei, S., Zhou, Y., Jiang, X., Wang, F., &

- Tang, Y. (2019). Amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) may be associated with cognitive impairment in schizophrenia: A correlation study. *BMC Psychiatry*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1992-4>
- 202) Ward, M. M. (2009). Changes in the incidence of endstage renal disease due to lupus nephritis in the United States, 1996-2004. *Journal of Rheumatology*, 36(1). <https://doi.org/10.3899/jrheum.080625>
- 203) Warner R, Weerakkody Y, Smith H, Stria terminalis. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 16 Sep 2023) <https://doi.org/10.53347/rID-66470>
- 204) Wechsler, D. (1987). Wechsler memory scale-revised. San Antonio, Texas: Psychological Corporation.
- 205) Weening, J. J., D'Agati, V. D., Schwartz, M. M., Seshan, S. V., Alpers, C. E., Appel, G. B., Balow, J. E., Bruijn, J. A., Cook, T., Ferrario, F., Fogo, A. B., Ginzler, E. M., Hebert, L., Hill, G., Hill, P., Jennette, J. C., Kong, N. C., Lesavre, P., Lockshin, M., Nagata, M. (2004). The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International*, 65(2). <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x>
- 206) Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, 2(3). <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- 207) Wiik, A. S., Høier-Madsen, M., Forslid, J., Charles, P., & Meyrowitsch, J. (2010). Antinuclear antibodies: A contemporary nomenclature using HEp-2 cells. *Journal of Autoimmunity*, 35(3). <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.06.019>
- 208) Wikipedia contributors. (2023, February 5). LE cell. In Wikipedia, The Free Encyclopedia. Retrieved 11:00, September 3, 2023, from https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=LE_cell&oldid=1137643330
- 209) Wiseman, S. J., Bastin, M. E., Hamilton, I. F., Hunt, D., Ritchie, S. J., Amft, E. N., Thomson, S., Belch, J. F. F., Ralston, S. H., & Wardlaw, J. M. (2017). Fatigue and cognitive function in systemic lupus erythematosus: Associations with white matter microstructural damage. A diffusion tensor MRI study and meta-analysis. *Lupus*, 26(6). <https://doi.org/10.1177/0961203316668417>
- 210) World Health Organization. (n.d.). *Depressive disorder (depression)*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- 211) Wu, B. B., Ma, Y., Xie, L., Huang, J. Z., Sun, Z. B., Hou, Z. D., Guo, R. W., Lin, Z. R., Duan, S. X., Zhao, S. S., Yao, X., Sun, D. M., Zhu, C. M., & Ma, S. H. (2018). Impaired decision-making and functional neuronal network activity in systemic lupus

- erythematosus. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 48(6).
<https://doi.org/10.1002/jmri.26006>
- 212) Wu, Y., Sun, D., Wang, Y., Wang, Y., & Ou, S. (2016). Segmentation of the cingulum bundle in the human brain: A new perspective based on DSI tractography and fiber dissection study. *Frontiers in Neuroanatomy*, 10(SEP).
<https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00084>
- 213) Xu, B., Wang, S., Zhou, M., Huang, Y., Fu, R., Guo, C., Chen, J., Zhao, J., Gaskin, F., Fu, S. M., & Yang, N. (2017). The ratio of circulating follicular T helper cell to follicular T regulatory cell is correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology*, 183. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.07.004>
- 214) Xu, P., Chen, A., Li, Y., Xing, X., & Lu, H. (2019). Medial prefrontal cortex in neurological diseases. In *Physiological Genomics* (Vol. 51).
- 215) Yap, D. Y. H., Tang, C. S. O., Ma, M. K. M., Lam, M. F., & Chan, T. M. (2012). Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(8). <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs073>
- 216) Yilmaz-Oner, S., Oner, C., Dogukan, F. M., Moses, T. F., Demir, K., Tekayev, N., Yilmaz, N., Tuglular, S., & Direskeneli, H. (2015). Anxiety and depression predict quality of life in Turkish patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33(3).
- 217) Yuen, K., Beaton, D., Bingham, K., Katz, P., Su, J., Diaz Martinez, J. P., Tartaglia, M. C., Ruttan, L., Wither, J. E., Kakvan, M., Anderson, N., Bonilla, D., Choi, M. Y., Fritzler, M. J., Green, R., & Touma, Z. (2022). Validation of the automated neuropsychological assessment metrics for assessing cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 31(1). <https://doi.org/10.1177/09612033211062530>
- 218) Zabala, A., Salgueiro, M., Sáez-Atxukarro, O., Ballesteros, J., Ruiz-Irastorza, G., & Segarra, R. (2018). Cognitive impairment in patients with neuropsychiatric and non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of the International Neuropsychological Society* (Vol. 24).
- 219) Zhao, L., Biesbroek, J. M., Shi, L., Liu, W., Kuijf, H. J., Chu, W. W. C., Abrigo, J. M., Lee, R. K. L., Leung, T. W. H., Lau, A. Y. L., Biessels, G. J., Mok, V., & Wong, A. (2018). Strategic infarct location for post-stroke cognitive impairment: A multivariate lesion-symptom mapping study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 38(8).
<https://doi.org/10.1177/0271678X17728162>
- 220) Zhao, L., Tan, X., Wang, J., Han, K., Niu, M., Xu, J., Liu, X., Zhao, X., Zhong, M., Huang, Q., Xu, Y., & Huang, R. (2018). Brain white matter structural networks in patients

- with non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Brain Imaging and Behavior*, 12(1). <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9681-3>
- 221) Zieve, G. W., & Khusial, P. R. (2003). The anti-Sm immune response in autoimmunity and cell biology. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 2).
- 222) Zimny, A., Szmyrka-Kaczmarek, M., Szewczyk, P., Bładowska, J., Pokryszko-Dragan, A., Gruszka, E., Wiland, P., & Sasiadek, M. (2014). In vivo evaluation of brain damage in the course of systemic lupus erythematosus using magnetic resonance spectroscopy, perfusion-weighted and diffusion-tensor imaging. *Lupus*, 23(1). <https://doi.org/10.1177/0961203313511556>

EKLER

EK-1: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sistemik lupus eritematozus hastalığında sinir sisteminin etkilenip etkilenmediği ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi ve Bilişsel İşlevler ile Otoantikörler ve Beyin Görüntüleme Bulguları ile Arasındaki İlişkinin İncelenmesi”dir

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, “Sistemik Lupus Eritematozus” isimli romatolojik hastalığın merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini çeşitli bilişsel testlerle ve beyin görüntüleme yöntemleri ile incelemek ve hastalığı daha erken şekilde tanıyabilmektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı ve Radyoloji Anabilim Dallarının ortak çalışmasına katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Bu çalışmaya tahminen 75 kişinin katılması beklenmektedir. Siz bu çalışmada tanı almış olduğunuz hastalığınız sebebiyle diğer Sistemik Lupus Eritematozus hastalarıyla ve sağlıklı katılımcılarla benzer ve ayrılan yönler açısından kıyaslanacak hasta kontrol grubumuzda yer alacaksınız. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Tahsin Rollas tarafından değerlendirilerek hastalığınız ile ilgili olgu rapor formu doldurulacaktır. Bu formda yaşıınız, medeni durumunuz, yanı sıra hastalığınız ile şimdiki ve önceki tedavilerinizle ilgili sorular yer almaktadır. Değerlendirme sonucunda doktorunuz uygun görürse çalışmaya alınacaksınız. Aynı gün izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 8-10 ml (2 tüp) kadar kan alınacaktır. Alınan bir tüp kanınız anti-ribozomal P proteini isimli belirtecin değerlendirilmesinde kullanılacaktır. Kalan 1 tüp kan ise ilerideki çalışmalarımızda kullanmak için üniversitemiz bünyesindeki Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyolojik Örnek Bankası'na gönderilecektir saklanacaktır. Biyolojik Örnek Bankaları, hücre, doku, DNA, cDNA gibi biyolojik örneklerin arşivlendiği ve bu örneklerle ilgili bilgilerin veri tabanlarında saklanarak gelecekteki çalışmalarda kullanılmak üzere uzun süreli korunduğu altyapılardır. Yine izniniz doğrultusunda radyoloji anabilim dalından randevu alınarak manyetik rezonans görüntüleme (MR) işleminiz yapılacaktır. Kan tetkiklerinin yapıldığı gün bilişsel testler de yapılacak, beyin MR görüntülemesi radyoloji bölümünün verdiği randevu tarihinde kan ve bilişsel testlerin yapılmasından en geç 1 hafta içinde çekilecektir. Bu tetkiklerle hastalığınızın beyin gibi merkezi sinir sistemi organları üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Çalışma kapsamında kullandığınız ilaçlara ek olarak başka bir tedavi uygulanmayacaktır. MR görüntülemesi yaklaşık 40 dakika, psikiyatrik değerlendirme ve nörobilişsel testler ise beraber yaklaşık 1 saat sürecektir. Yani toplamda 1 saat 40 dakika zaman ayırmanız gerekmektedir.

Sizden beklentimiz kan vereceğiniz gün kan vermek için poliklinik hemşiresi Nurhayat Eni ile temasa geçmenizdir. MR görüntülemesi ve klinik değerlendirme için Dr. Tahsin Rollas size yardımcı olacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. MR görüntülemesinin sizin için bilinen bir riski bulunmamaktadır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Size yalnızca hastaneye gidiş-dönüş için en fazla 2 kez olmak üzere Ankara Büyükşehir Belediyesi EGO Müdürlüğü'nün tam bilet tarifesi üzerinden ödeme yapılacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgilerin aslına izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer sağlık otoritelerinin doğrudan erişimi bulunabilecek ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalamanız ile birlikte siz ya da kanuni temsilcisiniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir. Çalışma ile ilgili ve çalışmaya devam etme ilgili yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceğinizi taahhüt ederiz.

(Gönüllünün Beyanı)

Dr. Tahsin Rollas tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “gönüllü” olarak davet edildim.

Söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana yalnızca hastaneye gidiş-dönüş için en fazla 2 kez olmak üzere Ankara Büyükşehir Belediyesi EGO Müdürlüğü'nün tam bilet tarifesi üzerinden ödeme yapılacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda Dr. Tahsin Rollas'a Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı adresinden veya 0312 305 18 73, 0312 305 14 49 ve 05421290635 telefon numaralarından ulaşabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “gönüllü” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllü

Adı, soyadı:

Tarih

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacı

Adı-soyadı: Dr.Öğr.Ü.Elçin Özçelik Eroğlu

Tarih:

İmza

EK-2: OLGU RAPOR FORMU

Gönüllünün

Gönüllü Kodu:

Doğum tarihi:

Cinsiyeti:

Çalışmaya alındığı tarih:

Eğitim durumu:

- A. Okuryazar değil
- B. İlkokul mezunu
- C. Ortaokul mezunu
- D. Lise mezunu
- E. Üniversite mezunu

Eğitim süresi: ... yıl

Medeni durumu:

- A. Evli
- B. Dul
- C. Boşanmış
- D. Bekar
- E. Diğer (.....)

Mesleği:

- A. Ev hanımı
- B. İşçi
- C. Memur
- D. Serbest meslek
- E. Emekli
- F. Çalışmıyor
- G. Diğer (.....)

Sigara kullanıyor mu?

- A. Evet (Miktar: yıl paket/gün)
- B. Hayır

Alkol kullanıyor mu?

- A. Evet (Miktar:)
- B. Hayır

Madde kullanıyor mu?

A. Evet (Cins ve miktar:)

B. Hayır

Bilinen Hastalık(lar) ve Kullandığı İlaç(lar):

- Dahili Hastalık(lar) ve Bunun İçin Kullandığı İlaç(lar):
- Psikiyatrik Bozukluk(lar) Bunun İçin Kullandığı İlaç(lar):

Ailede Bilinen Hastalıklar:

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü:

Varsa belirtin: a. Birinci derece akraba b. İkinci derece akraba c. Üçüncü derece akraba

Tanı:

Hastalık tanı tarihi:

Hastalık tanısı konulduğundaki yaşı:

Belirtilerin ilk başladığı tarih:

SLE için Tedavi Kullanıyor mu?:

Varsa tedavi:

	İlaç	Süre	Dozlar
-			
-			
-			

-
-
-
-

En son kullandığı ilaçlar:

İlaç

Süre

Dozlar

-
-
-
-
-
-
-
-

Kullanmakta olduğu ilaçlar:

İlaç

Süre

Dozlar

-
-
-
-
-
-
-
-

Gönüllünün başka sistemik hastalığı var mı?

A. Evet (Evet ise belirtiniz :)

B. Hayır

Gönüllünün vücudunda manyetik rezonans görüntüleme cihazı ile uyumsuz implant vb. var mı?

A. Evet (Evet ise belirtiniz :)

B. Hayır

Gönüllünün geçmişte bilinç kaybına yol açan kafa travma öyküsü var mı?

A. Evet (Evet ise belirtiniz :)

B. Hayır

Gönüllü daha önce nörolojik bir hastalık yaşamış mı?

A. Evet (Evet ise belirtiniz :)

B. Hayır

Hastanın MR görüntülemesi var mı? Varsa sonucu nedir?

A. Evet (Evet ise belirtiniz :

B. Hayır

**EK-3: SLEDAI-2K: DATA
COLLECTION SHEET**

Study No.: _____ Patient Name: _____ Visit Date: _____
 _____ d m yr

(Enter weight in SLEDAI-2K Score column if descriptor is present at the time of the visit or in the preceding 30 days)

Weight	SLEDAI 2K SCORE	Descriptor	Definition
8	_____	Seizure	Recent onset, exclude metabolic, infectious or drug causes.
8	_____	Psychosis	Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes
8	_____	Organic brain syndrome	Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features, inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.
8	_____	Visual disturbance	Retinal changes of SLE. Include cytooid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.
8	_____	Cranial nerve disorder	New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.
8	_____	Lupus headache	Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.
8	_____	CVA	New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.
8	_____	Vasculitis	Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.
4	_____	Arthritis	≥ 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling or effusion).
4	_____	Myositis	Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.
4	_____	Urinary casts	Heme-granular or red blood cell casts.
4	_____	Hematuria	>5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause.
4	_____	Proteinuria	>0.5 gram/24 hours

4	_____	Pyuria	>5 white blood cells/high power field. Exclude infection.
2	_____	Rash	Inflammatory type rash.
2	_____	Alopecia	Abnormal, patchy or diffuse loss of hair.
2	_____	Mucosal ulcers	Oral or nasal ulcerations.
2	_____	Pleurisy	Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion, or pleural thickening.
2	_____	Pericarditis	Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram or echocardiogram confirmation.
2	_____	Low complement	Decrease in CH50, C3, or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory
2	_____	Increased DNA binding	Increased DNA binding by Farr assay above normal range for testing laboratory.
1	_____	Fever	>38° C. Exclude infectious cause.
1	_____	Thrombocytopenia	<100,000 platelets / x10 ⁹ /L, exclude drug causes.
1	_____	Leukopenia	< 3,000 white blood cells / x10 ⁹ /L, exclude drug causes.

**T
O
T
A
L** _____ **SCORE**

EK-4: SDI HASAR İNDEKSİ

Ek 1a. SLICC/ACR Organ Hasar İndeksi

SLICC/ACR HASAR İNDEKSİ		
ORGAN	ÖZELLİK	SKOR(MAX)
1.Göz	-Katarakt	1
	-Retinada değişiklik veya optik atrofi	1(2) (2)
2.Nöropsikiyatrik	-Kognitif bozukluk veya major psikoz	1
	-6 aydan uzun tedavi gerektiren nöbetler	1
	-SVO	1
3.Böbrek	-Kranyal veya periferik nöropati(optik sinir hariç)	1
	-Transvers miyelit	1 (6)
	-GFR < %50	1
4.Akciğer	-Proteinüri >3gr / gün	1
	-Son Dönem Böbrek Yetersizliği	3 (3)
	-Pulmoner Hipertansiyon	1
5.Kardiovasküller	-Pulmoner Fibrozis (Klinik ve/veya radyolojik)	1
	-"Shrinking lung"	1
	-Plevrada Fibrozis	1
	-Akciğer İnfarktüsü	1 (5)
	-Angina veya Koroner arteriyel "By pass"	1
6.Periferik Vasküller	-MI (Birden fazla ise skor 2)	1(2)
	-Kardiyomiopati	1
	-Valvüler Hastalık	1
	-Perikardit (6 aydan fazla)veya Perikardiyektomi	1 (6)
	-Klodikasyon	1
7.Gis	-Minör Doku Kaybı (parmak)	1
	-Belirgin Doku Kaybı (Parmak/Kol/Bacak kaybı)	1(2)
	-Şişlik, Ülserasyon, Stazla Giden Ventöz Tromboz	1 (5)
	-Duedonum distali,Dalak, Kc, S. Kese İnfarktı yada rezeksiyonu.	1(2)
	-Mezenter İskemisi	1
8.İskelet Kas Sistemi	-Kronik Peritonit	1
	-Striktür veya Üst GİS Cerrahisi	1
	-Pankreas Yetersizliği.	1 (6)
	-Kas Atrofisi veya Kas Güçsüzlüğü	1
	-Deformasyon veya erozif artrit	1
9.Deri	-Osteoporoz sonucu vertebra kollapsı veya fraktür	1
	-Avasküler Nekroz	1(2)
	-Osteomyelit	1 (6)----(7)
	-Tendon Ruptürü	1
	-Kronik Alopesi Skarıları	1
10.Gonadal	-Pannikulumda yaygın ekstensif skar	1
	-6 aydan uzun süren deri ülseri	1 (3)
	-Prematüre Gonad Yetersizliği	1 (1)
11.Endokrin	-Diabetes Mellitus	1 (1)
12.Maliğnite	-Habis hastalık (Displazi Hariç)	1(2) (2)

EK-5: 3MS TESTİ

ID # _____ Değerlendiren _____
İsim _____ YAŞ _____ EĞ _____ E K Eğitilmişler için hazırlanmış form-v2-020916
Tarih ____/____/____ (Başlama: ____:____) Test Süresi: ____ 3MS ____ MMSE ____
gü ay y s d d 100 30

3MS MMSE

DOĞUM TARİHİ VE YERİ:

5 Doğum tarihiniz nedir? Yıl ____ ay ____ gün ____
Nerede doğdunuz? Şehir ____ Baba adı ____

KAYIT # ____: (Kaç kere sunuldu? ____)

3 3

Size hatırlamanız için üç kelime söyleyeceğim. Ben bitirdikten sonra tekrar edin.

#1: Elbise ____ Beyaz ____ Dürüstlük ____
#2: Etek ____ Bej ____ Cömertlik ____
#3: Eldiven ____ Bordo ____ Yiğitlik ____

MENTAL GERİ ÇEVİRME (İleri doğru gerekirse yardım et)

7 5

1'den 5'e kadar sayın. Şimdi 5'ten 1'e doğru sayın.

Yaptı ____ Yapamadı ____ 1'den 5'e saydı
Doğru 2 1 veya 2 hata/atlama 0 1

'Dünya' kelimesinin harflerini söyleyin. Şimdi 'Dünya' kelimesinin harflerini sondan başa doğru söyleyin.

Yaptı ____ Yapamadı ____ İleri doğru yaptı.
A Y N Ü D 0 1 2 3 4 5

MMSE: Dünya=5

ÜÇ KELİMEYİ İLK HATIRLAMA

9 3

Size daha önce söylediğim üç kelimeyi hatırlıyor musunuz?

Kendiliğinden hatırlama 3
"Giyecek bir şey" dedikten sonra (d.s) 2
"ELBİSE, ETEK, ELDİVEN" d.s 1
Yine de yanlış ise 0

Kendiliğinden hatırlama 3
"Bir renk" d.s 2
"BEYAZ, BEJ, BORDO" d.s 1
Yine de yanlış ise 0

Kendiliğinden hatırlama 3
"İyi bir kişilik özelliği" d.s 2
"DÜRÜSTLÜK, CÖMERTLİK, YİĞİTLİK" d.s 1
Yine de yanlış ise 0

ZAMAN YÖNELİMİ

15 5

Hangi yıldayız? Doğru 8
1 sene sapma 4
2-5 sene sapma 2
>5 sene sapma 0

Hangi mevsimdeyiz?
Doğru veya 1 ay içinde 1
> 1 ay sapma 0

Hangi aydayız? Doğru veya 5 gün içinde 2
6 gün-1 ay sapma 1
>1 ay sapma 0

Bugün ayın kaç? Doğru 3
1 veya 2 gün sapma 2
3-5 gün sapma 0 1
Bugün günlerden ne?
Doğru 0 1

YER YÖNELİMİ

5 5 Hangi ülkedeyiz? 0 2
Hangi şehirdeyiz? 0 1
Mahalle/köy/semte/ilçe? 0 1
Hastanede miyiz/ ASMde miyiz/ evde miyiz? 0 1
Hangi kattayız? 0 1

3MS: Ülke +Şehir+Mahalle+Muayene yeri
MMSE: 5 soru 1'er puan

ADLANDIRMA: Bu nedir?

5 2 MMSE: Kalem ____ Saat ____
3MS: Omuz ____ Alın ____
Çene ____ Dirsek ____ Serçe/ Küçük parmak ____

AKICILIK

10 Hangi hayvanlar dört ayaklıdır? (30s)

BENZERLİKLER

6 (Elma-Muz örneği ile başla)
____ ve ____ ne yönden birbirine benzer?

KOL-BACAĞ (Puan <2 ise öğret)
Vücut parçası, aza, uzuv. 2 Diğer doğru 0 1
GÜLME-AĞLAMA
His/duygu ifadeleri 2 Diğer doğru 0 1
YEME-UYUMA
Gerekli vücut işlevleri. 2 Diğer doğru 0 1

TEKRARLAMA: Ne diyorsam aynen tekrarlayın.

5 1 "Eve gitmek/Dışarı çıkmak istiyorum" 2
1 veya 2 hatalı kelime/atlama 0 1
"Eğer, fakat, hayır ____kelimelerini ____istemiyorum ____."
Herbir grup için 1 puan. 0 1 2 3

Eğer ____ ve, fakat ____ istemiyorum ____
Ne sihirdir ____ ne keramet ____ el çabukluğu marifet ____
Pabuç emanet ____ sokak beylik ____ gez gülüm gez ____

MMSE: Eğer, fakat, hayır kelimelerini istemiyorum.(1)

OKUMA: OKUYUN VE NE YAZIYORSA YAPIN.

3 1 Yönlendirmeden gözlerini kapatır 3
Yönlendirdikten sonra gözlerini kapatır 2
Komutu kendiliğinden veya yönlendirme sonrası sesli okur,
ama gözlerini kapatmaz 0 1

YAZMA (1d)

5 1 NASIL YAZDIĞINIZI GÖRMEK İSTİYORUM.
'BURADAN ÇIKIP EVE/DIŞARI GİTMEK İSTİYORUM.' yazın
MMSE: Bu kağıda anlamlı bir cümle yazın(1)

Kesişim: 4 köşeli kapalı şekil 2
4 köşeli olmayan kapalı şekil 0 1

ÜÇ BASAMAKLI KOMUT (Önce komutu bitir)

3 3

___ (Bu) kağıdı sağ/sol elinizle alın
___ İkiye katlayın ve
___ Bana geri verin.

GÖRSEL/ UZAYSAL Bu şeklin aynısını bakarak çizin

10 1 KESİŞEN BEŞGENLER (1d)

Beşgenler: 5 eşit kenar	4 4
5 eşit olmayan (>2:1) kenar	3 3
Diğer kapalı şekil	2 2
İki yada daha çok çizgi	0 1 0 1

İKİNCİ HATIRLAMA

9

Giyecek	0	1	2	3
Renk	0	1	2	3
Kişilik özelliği	0	1	2	3

EK-6: SAYI DİZİSİ TESTİ

DÜZ SAYI DİZİSİ

3) 5-8-2 D / Y

6-9-4 D / Y

4) 6-4-3-9 D / Y

7-2-8-6 D / Y

5) 4-2-7-3-1 D / Y

7-5-8-3-6 D / Y

6) 6-1-9-4-7-3 D / Y

3-9-2-4-8-7 D / Y

7) 5-9-1-7-4-8-2 D / Y

4-1-7-9-3-8-6 D / Y

8) 5-8-1-9-2-6-4-7 D / Y

3-8-2-9-5-1-7-4 D / Y

9) 2-7-5-8-6-2-5-8-4 D / Y

7-1-3-9-4-2-5-6-8 D / Y

TERS SAYI DİZİSİ

2) 2-4 D / Y

5-8 D / Y

3) 6-2-9 D / Y

4-1-5 D / Y

4) 3-2-7-9 D / Y

4-9-6-8 D / Y

5) 1-5-2-8-6 D / Y

6-1-8-4-3 D / Y

6) 5-3-9-4-1-8 D / Y

7-2-4-8-5-6 D / Y

7) 8-1-2-9-3-6-5 D / Y

4-7-3-9-1-2-8 D / Y

8) 9-4-3-7-6-2-5-8 D / Y

7-2-8-1-9-6-5-3 D / Y

EK-7: SÖZEL AKICILIK TESTİ

S	A	Z	İnsan	Hayvan	İnsan Hayvan

TOPLAMLAR

--	--	--	--	--	--

EK-8: ÖKTEM SÖZEL BELLEK SÜREÇLERİ TESTİ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	SKOR
	Davul	Perde	Zil	Kahve	Okul	Anne	Bahçe	Şapka	Ay	Çittçi	Burun	Hindi	Renk	Ev	Nehir	
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
USB																
T																

Top. Hat:

Y. T. :

DUVAR
DAVUL
ZURNA

PENCERE
PERDE
PİDE

ZİL
ZİNCİR
KAPI

ÇAY
KAHVE
KAHVALTI

OYUN
OKUL
ÖĞRETMEN

ABLA
ANNE
BABA

AĞAÇ
ÇİÇEK
BAHÇE

EŞARP
ŞAPKA
KASKET

AY
AYVA
GÜNEŞ

TARLA
ÇİFTÇİ
ÇİFTLİK

BOĞAZ
BURUN
AĞIZ

HİNDİ
HOROZ
HENDEK

RESİM
RENK
REKLAM

ODA
EL
EV

DENİZ
NEHİR
DERE

SBST Puanları	
Anlık Bellek	
Öğrenme Puanı	
Kritere Ulaşma	
En Yüksek Öğrenme	
Öğrenme Yanlış Puanı	
Perseverasyon	
Tutarsızlık Puanı	
Kendiliğinden Hatırlama	
Tanıma	
TOPLAM Hatırlama	
Yanlış Hatırlama Puanı	
Yanlış Tanıma	

EK-9: İŞİTSEL ÜÇLÜ SESSİZ HARF TESTİ

Stimulus	Starting Number	Delay (sec)	Response	Number Correct
RLS	-	0		
PZB	-	0		
HJT	-	0		
GPV	-	0		
DLJ	-	0		
SCV	194	18		
NDJ	75	9		
FSB	28	3		
JCN	180	9		
BGS	167	18		
KNZ	20	3		
RDT	188	18		
KGM	82	9		
MBV	47	3		
TDH	141	9		
LRP	51	3		
ZVS	117	18		
PHK	89	9		
ZDG	158	18		
CZF	91	3		

Number correct

0-s delay

3-s delay

9-s delay

18-s delay

Total

EK-10: BECK DEPRESYON ENVANTERİ

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunuz.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkan şeylere bile artık kızmıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı görüldüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş gücü yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uyku her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancuları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilirliğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

EK-11: BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın-calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

designed by Emrah SONGUR M.D.

EK-12: İZ SÜRME TESTLERİ

