



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU HASTALARDA NÖROPSİKİYATRİK TUTULUMUNUN LABORATUVAR BULGULARI İLE İLİŞKİSİ

Dr. İtir Hüda ÖLMEZ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof.Dr. Tahsin Murat TURGAY

ANKARA

2025

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUSLU HASTALARDA
NÖROPSİKIYATRİK TUTULUMUNUN LABORATUVAR
BULGULARI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. İtir Hüda ÖLMEZ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof.Dr. Tahsin Murat TURGAY

ANKARA

2025

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Nöropsikiyatrik Tutulumun Laboratuvar Bulguları ile İlişkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 02/05/2025 tarihinde, İ04-337-25 numaralı kararla onaylanmıştır. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: İtir Hüda Ölmez

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Document Details

Submission ID

trn:oid::3117:484255742

Submission Date

Aug 18, 2025, 2:38 PM GMT+3

Download Date

Aug 18, 2025, 2:45 PM GMT+3

File Name

Tez Itir .docx

File Size

2.1 MB

94 Pages

25,422 Words

176,574 Characters



Page 1 of 102 - Cover Page

Submission ID trn:oid::3117:484255742



Page 2 of 102 - Integrity Overview

Submission ID trn:oid::3117:484255742

7% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Filtered from the Report

• Bibliography

Top Sources

- 6% Internet sources
- 5% Publications
- 0% Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

0 Integrity Flags for Review

No suspicious text manipulations found.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

KABUL VE ONAY SAYFASI

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI**

Tez Adı	Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Nöropsikiyatrik Tutulumun Laboratuvar Bulguları İle İlişkisi
Uzmanlık Öğrencisi Adı Soyadı	İtir Hüda ÖLMEZ
Eğitim Kurumu	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Savunması Tarihi	21/08/2025
1.Jüri üyesi değerlendirmesi	(X) BAŞARILI formu eklenecek (.....) BAŞARISIZ Tez değerlendirme
2.Jüri üyesi değerlendirmesi	(X) BAŞARILI formu eklenecek (.....) BAŞARISIZ Tez değerlendirme
3.Jüri üyesi değerlendirmesi	(X) BAŞARILI formu eklenecek (.....) BAŞARISIZ Tez değerlendirme
Tez Savunmasının Sınav Sonucu	(X) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ

***Karar oy çokluğuna göre alınır.**

1.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI
Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY

2.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI
Prof. Dr. Aşkın ATEŞ

3.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI
Dr. Öğr. Üyesi Serdar SEZER

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimi ve tez çalışma süresince bilgi ve klinik tecrübesiyle yolumu aydınlatan kıymetli tez danışmanım Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY'a içtenlikle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince yol gösteren, desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı tüm öğretim üyelerine saygılarımı sunarım. Tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren Doç. Dr. Müçteba Enes YAYLA 'ya, Dr. Öğr. Üyesi Serdar SEZER'e, içtenlikle teşekkür ederim.

Asistanlık ve tez yazma sürecinde her aşamada bana destek olan, zor durumlarla başa çıkmamda yardımcı olan kıymetli arkadaşlarım Elifcan SÖNMEZLER, Anıl TEMEL, Uğur Arzu KULU, Berk SEVGİ, Oktay ULUSOY'a, kız kardeşim Merih Çiğdem ÖLMEZ'e, annem, babam, teyzelerim ve biricik anneanneciğime en içten teşekkürlerimi sunarım. Bu süreçte zorlandığımda büyük moral kaynağım olan kıymetli kuzenlerim Emre ZUBARİ ve Onur DUMAN'a teşekkür ederim.

Dr. İtir Hüda ÖLMEZ

Ankara, 2025

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Tablolar Dizini	x
Şekiller Dizini	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Sistemik Lupus Eritematozus	5
4.1.1. Klinik özellikleri ve Tanısı	5
4.1.2. Sistemik Lupus Eritematozus Laboratuvar Bulguları	8
4.2. Sistemik Lupus Eritematozusun Nöropsikiyatrik Tutulumu	10
4.2.1. Epidemiyolojisi	13
4.2.2. Patogenez	15
4.2.2.1. Nöropsikiyatrik Lupus Eritematozus ve Oto Antikorlar	17
4.2.2.2. Nöropsikiyatrik Lupus Eritematozus ve Diğer Laboratuvar Biyobelirteçlerinin Patogenezdeki Rolü	20
4.2.3. NPSLE ile İlişkilendirilen Tanısal Biyobelirteçler	21
4.2.4. NPSLE’de Görüntüleme Bulguları	22
4.2.5. NPSLE’de Tedavi	24
4.2.6. Sınıflandırılması ve Klinik Alt Tipleri	25
4.2.6.1. Santral Sinir Sistemi Tutulumu	25
4.2.6.2. Periferik Sinir Sistemi Tutulumu	44
5. GEREÇ VE YÖNTEM	50
5.1. Çalışma Tasarımı ve Amacı	50
5.2. Hasta Popülasyonu, Değişkenler ve İzlem Parametreleri	50
5.3. Veri Toplama	51
5.4. İstatistiksel Analizler	52
5.5. Etik Standartlar	53

6. BULGULAR	54
7. TARTIŞMA	71
8. KAYNAKÇA	76



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Derneği)
ANA	: Anti Nükleer Antikor
Anti- La (SSB)	: Anti Sjögren's Syndrome Related antigen B (Anti Sjögren Sendromu Antijeni B)
Anti- Ro (SSA)	: Anti Sjögren's Syndrome Related antigen A (Anti Sjögren Sendromu Antijeni A)
Anti- Sm	: Anti- Smith Antibody (Anti Smith antikor)
Anti- sn RNP	: Small Nuclear Ribonucleoprotein Antibody (Küçük Nükleer Ribonükleoprotein antikor)
APC	: Antigen-Presenting Cell (Antijen Sunan Hücre)
B7	: Antijen Sunan Hücreler tarafından aktive edilen bir periferel membran proteini
BAFF, BLyS	: B Cell Activating Factor, B Lymphocyte Stimulator (B hücresi aktive edici faktör, B lenfosit uyarıcı)
C1, 2, ...	: Complement 1, 2,...(Komleman 1, 2,...)
CTLA- 4	: Cytotoxic T- Lymphocyte- Associated protein 4 (Sitotoksik T lenfosit ilişkili Protein 4)
DNA	: Deoxiribonucleic Acid (Deoksiribonükleik Asit)
ds DNA	: Double Stranded Deoxiribonucleic Acid (Çift sarmallı Deoksiribonükleik asit)
ENA	: Extractable Nuclear Antigen Antibody (Ekstrakte edilebilir nükleer antijen antikorları)
EULAR	: European Alliance of Associations for Rheumatology (Avrupa Romatoloji Dernekler Birliği)
GİS	: Gastrointestinal Sistem
Hep-2	: Human Epithelial type 2 cells (İnsan Epitelyal tip 2 hücreler; Epidermoid Karsinomu Hücre Hattı)
HLA	: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
IFN	: İnterferon
IgG	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
IL	: İnterlökin

IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
MHC	: Major Histocompatibility Complex (Majör Histouyumluluk Kompleksi)
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF-Kb	: Nükleer Faktör Kappa Beta
NK	: Naturel Killer (Doğal öldürücü hücreler)
NMDA	: N-methyl-D-Aspartate
NPSLE	: Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus
PCNA	: Proliferating Cell Nuclear Antigens (Çoğalan Hücre Nükleer Antijenleri)
PDCD	: Programmed cell death (Programlanmış Hücre Ölümü)
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
RNA	: Ribonükleik Asit
SLAM	: Systemic Lupus Activity Measure (Sistemik Lupus Aktivite Ölçeği)
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAI	: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLE hastalık aktivite indeksi)
SLICC	: Systemic Lupus International Collaborating Clinics (Sistemik Lupus Uluslararası İş birliği Klinikleri)
ssDNA	: Single Stranded Deoxiribonucleic Acid (Tek sarmallı Deoksiribonükleik asit)
SSS	: Santral Sinir Sistemi
Tfh	: T Follicular Helper Cells (T foliküler yardımcı hücreler)
Th-1	: T helper 1 (T yardımcı hücre 1)
TLR	: Toll like receptor (Toll Benzeri Reseptör)
TNF	: Tumor Necrosis Factor (Tümör Nekroz Faktörü)
UV	: Ultraviyole

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 4.1. 2019 EULAR/ACR Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tanımlama kriterleri.....	6
Tablo 4.2. 2012 SLICC kriterleri.....	7
Tablo 4.3. 1997 ACR kriterleri	8
Tablo 4.4. NPSLE isimlendirme ve tanımlama kriterleri	12
Tablo 4.5. 1999 ACR tanımlama kriterlerine göre NPSLE sınıflandırması	12
Tablo 4.6. SLE ilişkili NP sendromların değerlendirilmesi için ortaya konmuş modeller.....	13
Tablo 6.1. Hastaların tutulum tiplerine göre dağılımları	54
Tablo 6.2. Nörolojik görüntüleme yapılan ve NPSLE'ye atfedilebilecek tutulumu olan hastalar.....	55
Tablo 6.3. Nörolojik tutulumu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	55
Tablo 6.4. SSS tutulumu olan hastalar ile diğer hastaların karşılaştırılması	56
Tablo 6.5. PSS tutulumu olan hastalar ve diğer hastaların karşılaştırılması	57
Tablo 6.6. Nöbeti olan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırılması	58
Tablo 6.7. Psikoza olan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırılması.....	59
Tablo 6.8. Akut Konfüzyonel Durum tanısı alan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırılması	60
Tablo 6.9. Kognitif bozukluk ile diğer hastaların karşılaştırılması	61
Tablo 6.10. SVO geçiren hastalar ve diğer hastaların karşılaştırılması	62
Tablo 6.11. Baş ağrısı olan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırılması.....	63
Tablo 6.12. Polinöropatisi olan hastalar ile diğer hastaların karşılaştırılması	64
Tablo 6.13. NP tutulum alt tipleri ile APS sıklığı değerlendirmesi.....	65
Tablo 6.14. Ainala et al. önerilerine göre SSS olarak değerlendirilen hastaların diğer hastalar ile karşılaştırılması	66
Tablo 6.15. MRG'de bulguları olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	67
Tablo 6.16. MRG bulguları olan alt tiplerin karşılaştırılması.....	68
Tablo 6.17. Diğer organ tutulumlarının NP tutulumu olan ve olmayan hastalarda karşılaştırılması.....	68
Tablo 6.18. Diğer organ tutulumlarının SSS tutulumuna göre sıklık farkları.....	69
Tablo 6.19. Diğer organ tutulumlarının PSS tutulumuna göre sıklık farkları.....	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. KBB geçirgenliğinin bozulması.....	16
Şekil 4.2. Nöronal hasar mekanizmaları	16



1. ÖZET

Amaç: Sistemik Lupus Eritematozus'un nöropsikiyatrik tutulumu (NPSLE) hastalığının morbiditesini arttıran önemli bir tutulum şeklidir. NPSLE ile Lupus'un laboratuvar bulguları ilişkisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmanın amacı NPSLE ile nükleer oto antikorlar, antifosfolipit antikorları (aPL), kompleman düzeyleri arasındaki ilişkinin Türkiye popülasyonunda değerlendirilmesidir.

Yöntem: Çalışma 01.01.2010-01.12.2024 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde değerlendirilmiş olan Sistemik Lupus Eritematozus hastalarının dahil edildiği retrospektif bir çalışmadır. 2010-2024 yılları arasında 18 yaş ve üzerinde olan 433 hasta değerlendirilmiş 293 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların AÜTF laboratuvarlarında Immunblot yöntemi ile değerlendirilen antinükleer oto antikorlar, ELISA ve fonksiyonel koagülasyon testi ile incelenen aPL antikorlar, nefelometri ile değerlendirilen kompleman komponentleri C3 ve C4 verileri toplanmıştır. Veriler Ki-kare testi ve Lojistik Regresyon ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: NPSLE tutulumu olan hastalarda, Santral Sinir Sistemi (SSS) tutulumu olan hastalarda, nöbet, kognitif bozukluğu olan hastalarda anti-ribozomal P antikor pozitifliği anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$). SSS tutumlu hastalarda anti-Ro/SSA, anti-U1 RNP antikorları ve Lupus antikoagülanı pozitifliği anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$). Periferik sinir sistemi tutulumu olan hastalarla anti-histon, anti-U1 RNP antikorları pozitifliği anlamlı ilişki gösterdi ($p<0.05$). Serebrovasküler olay (SVO) geçiren hastalarda anti-Ro/SSA ve LA pozitifliği anlamlıydı ($p<0.05$). Hastaların görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) T2 sekansda hiperintens non spesifik lezyonları olan hastalarda anti-ribozomal P, anti Ro/SSA antikorlarının pozitifliği anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$). MRG'de belirtilen lezyonlar en sık nöbet, kognitif bozukluk, SVO gibi diffüz tutulumlarda görüldü ($p<0.05$).

Sonuç: NPSLE tutulumu olan hastalar ve NPSLE alt tiplerinde oto antikor profili ve diğer laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi tanıda, tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde önemli ipuçları sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Nöropsikiyatrik Lupus Eritematozus (NPSLE), Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Antifosfolipit Antikorları (aPL), Anti-ribozomal P, Anti-Ro/SSA, Anti-U1 RNP

2. ABSTRACT

Objective: Neuropsychiatric involvement of Systemic Lupus Erythematosus (NPSLE) is a major determinant of disease-related morbidity. The relationship between NPSLE and laboratory parameters of lupus remains an active area of investigation. This study aimed to evaluate the association between NPSLE and nuclear autoantibodies, antiphospholipid (aPL) antibodies, and complement levels in a Turkish patient population.

Methods: This retrospective study included patients diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus who were evaluated at Ankara University Faculty of Medicine Hospitals between January 1, 2010, and December 1, 2024. Among 433 patients aged ≥ 18 years, 293 met the inclusion criteria. Data on nuclear autoantibodies (assessed by immunoblot), aPL antibodies (analyzed using ELISA and functional coagulation assays), and complement components C3 and C4 (measured by nephelometry) were collected. Statistical analysis was performed using the chi-square test and logistic regression.

Results: Among patients with NPSLE, particularly those with central nervous system (CNS) involvement, seizures, or cognitive dysfunction, anti-Ribosomal P antibody positivity was significantly higher ($p < 0.001$). CNS involvement was also associated with increased anti-Ro/SSA, anti-U1 RNP antibody, and lupus anticoagulant positivity ($p < 0.05$). In patients with peripheral nervous system involvement, anti-histone and anti-U1 RNP antibody positivity were significantly more frequent ($p < 0.05$). Patients with cerebrovascular events demonstrated significantly higher rates of anti-Ro/SSA and Lupus anticoagulant positivity ($p < 0.05$). On Magnetic Resonance Imaging (MRI), the presence of nonspecific T2-hyperintense lesions was significantly associated with anti-ribosomal P and anti-Ro/SSA antibody positivity ($p < 0.05$). These lesions were most frequently observed in diffuse manifestations such as seizures, cognitive dysfunction, and cerebrovascular events ($p < 0.05$).

Conclusion: The evaluation of autoantibody profiles and other laboratory parameters in patients with NPSLE and its subtypes may provide valuable insights for diagnosis and guide therapeutic decision-making.

Keywords: Neuropsychiatric Lupus Erythematosus (NPSLE), Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Antiphospholipid Antibodies (aPL), Anti-ribosomal P, Anti-Ro/SSA, Anti-U1 RNP

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Lupus Eritematozus Nöropsikiyatrik tutulumu diğer etyolojik nedenlerden ayrıtı zor bir SLE tutulumudur. NPSLE hastalarında hala tanı koydurucu oto antikor ve laboratuvar bulguları ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Tanı koymayı kolaylaştıracak biyobelirteçler hala araştırılmaktadır.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) nükleer antijenlere karşı oto antikorların patogenezinde temel rol oynadığı multi sistemik bir bağ doku hastalığıdır. Santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi tutulumları SLE'nin nöropsikiyatrik tutulumları (NPSLE) olarak tanımlanır. Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) araştırma komitesi, Nöropsikiyatrik (NP) olayları karakterize etmek için kullanılabilecek 19 NP sendrom için standart bir terminoloji ve vaka tanımı seti hazırlamıştır[1]. Bu NP sendromlarının her biri için, SLE dışındaki potansiyel etyolojilerin dışlanması amacıyla dışlama kriterleri ve nöropsikiyatrik tutulumu düşündüren ilişkili faktörler ACR tarafından belirlenmiştir[1]. İtalyan Romatoloji Derneği tarafından, 2009 yılında bir araştırma başlatılmış ve 2014'te NPSLE tutulumu olan hastalarının yüksek doğrulukta tespit edilebilmesi için bir algoritma geliştirilmiştir[2][3]. NP olayların SLE başlangıcına göre ortaya çıkma zamanı, Ainala ve ark. tarafından tanımlanan minör veya spesifik olmayan NP olayların varlığı, ACR tanımlamasına göre SLE ile ilişkili olmayan veya destekleyici faktörler değerlendirilerek 0-10 arasında bir puanlama sistemi geliştirilmiştir[3]. Bu puanlama sisteminde daha yüksek puanların NPSLE olasılığını arttırdığı gösterilmiştir [3].

Hanly et al. tarafınca 2011 yılında yapılan çalışmalarda anti-ribozomal P pozitifliği psikoz için prediktör olarak tanımlanmıştır [4]. Bir başka çalışmada anti-ribozomal P antikorlarının santral ve periferik sinir sistemi tutulumlarında, özellikle aseptik menenjitli hastalarda, yüksek oranda pozitif olduğu saptanmıştır[5]. Anti N-Metil-D-Aspartat reseptör antikorları (anti-NMDAR) santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olan hastalarda diğer SLE hastalarına kıyasla anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir[5]. Aynı çalışmada santral sinir sistemi tutulumundan altı ay sonra anti-NMDAR ve anti-beta 2 glikoprotein I (aβ2GPI) düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptanmış; periferik sinir sistemi (PSS) tutulumu olan hastalarda ise belirgin değişiklik saptanmamıştır[5]. Choi et al. tarafınca 2020 yılında yapılmış bir başka çalışmada anti-ribozomal P pozitifliğinin aseptik menenjit ve Lupus psikozunda anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir[6]. Magalhaes et al. tarafınca 2007'de yapılan serum lenfositotoksik

antikorları, a β 2GPI ve anti-ribozomal P antikorlarını değerlendiren çalışmada NPSLE tutulumu olan hastalar ile olmayanlar arasında anlamlı olarak farklılık bulunmamıştır.[7]

Sato et al. tarafınca 2020 yılında yapılan bir çalışmada beyin omurilik sıvısında (BOS) anti-U1 RNP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır [8]. Aynı çalışmada antifosfolipit antikor pozitiflikleri ile SLE hastalarında SVO, nöbetler ve hareket bozuklukları ile anlamlı bir korelasyon saptanmıştır [8]. Hawro et al. tarafınca yapılan bir çalışmada a β 2GPI immünglobulin M (IgM) antikorlarının baş ağrıları ve iskemik inme ile ilişkili olduğu, immünglobulin G (IgG) antikorlarının ise nöbetlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir [9].

Magro et al. tarafınca yapılan ve 2016 da yayınlanan bir çalışmada anlamlı olarak kompleman komponent 3 (C3) düşüklüğünün NPSLE tutulumu olan hastalarda, özellikle diffüz NPSLE’de, eşlik ettiği saptanmıştır[10]. Aynı çalışmada azalmış kompleman düzeylerinin periferik sinir sistemi tutulumuna anlamlı düzeyde eşlik etmediği gösterilmiştir[10]

Bilişsel Bozukluk, psikoz gibi SSS hadiseleri ile anti ds-DNA pozitifliği, kompleman düzeyi düşüklüğü ve eşzamanlı diğer organ tutulumu sıklığının yüksek olduğu saptanmış, SSS tutulumlarının hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır[11].

Yapacağımız çalışmada nöropsikiyatrik tutulumu olmayan SLE hastaları ve NPSLE hastalarında antifosfolipit antikorları, nükleer antijenlere karşı oto antikorlar olan anti-ribozomal P, anti-dsDNA, anti-Histon, anti-Smith (anti-Sm), anti-U1 Ribonükleoprotein antikorları (anti-U1 RNP), Sjögren Sendromu ilişkili antijen A antikorları (anti-Ro/SSA) ve Sjögren Sendromu ilişkili antijen B antikorları (anti-La/SSB), anti-nükleozom antikorları, hastalık aktivasyonunun değerlendirilmesi amacıyla kompleman komponent 3 ve 4 (C3, C4) düzeyleri, antifosfolipit antikorları (aPL) olan anti-kardiyolipin (aCL) IgG ve IgM, Lupus antikoagülanı (LA) ve anti-beta 2 glikoprotein I antikorları (a β 2GPI) karşılaştırılarak Türkiye popülasyonu için veri oluşturulması ve NPSLE tanısında laboratuvar bulgularının destekleyici özellikleri, ileriye yönelik tanıda gerekliliğinin belirlenmesi hedeflenmiştir. NPSLE alt tiplerine özgü laboratuvar bulgularının sınıflandırılmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Sistemik Lupus Eritematozus

4.1.1. Klinik özellikleri ve Tanısı

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) nedeni tam olarak açığa çıkarılamamış, çoklu organ ve sistem tutulumu yapabilen, otoimmün, özellikle anti nükleer oto antikorlar ile ilişkili bir hastalıktır. Klinik özellikleri hafif sitopenilerden ve şiddetli olmayan deri ve eklem bulgularından son dönem böbrek hastalığı ve merkezi sinir sistemi tutulumuna kadar çeşitlilik gösterebilir. Hastalık tutulum tiplerinin çeşitliliği nedeniyle tanı sürecinde pek çok zorluk mevcuttur. SLE tanımlaması için Avrupa Romatizma Birliği/Amerikan Romatizma Koleji (EULAR/ACR) 2019 kriterleri, Sistemik Lupus Uluslararası İş Birliği Klinikleri (SLICC), Amerikan Romatoloji Koleji 1997 tanımlama kriterleri geliştirmiştir. EULAR/ACR 2019 kriterlerine göre hastalar klinik ve serolojik bulguların varlığında değerlendirilir [12] [3]. Tanı için Hep-2 hücreleri/equvalan pozitif test ile bakılan Anti nükleer Antikor (ANA) pozitifliği giriş kriterini oluşturur[12]. En az biri klinik kriter olmak üzere klinik ve immünolojik kriterlerin toplamının puanlama sistemine göre 10 ve üzeri olduğu durumlarda hastalar SLE olarak tanımlanır. [12]. Tanımlama kriterleri Tablo 4.1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. 2019 EULAR/ACR Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tanımlama kriterleri

Giriş Kriteri (Mutlaka Olmalı)	
- Antinükleer Antikor (ANA): HEp-2 hücrelerinde $\geq 1:80$ titrede veya eşdeğer pozitif test sonucu (herhangi bir zamanda).* - Eğer ANA yoksa SLE tanısı konulmaz. - Eğer ANA varsa aşağıdaki kriterler değerlendirilir.**	
Ek Kriterler (Puanlandırılır)***	
Klinik Kriterler ****	Puan
Konstitüsyonel semptomlar	
- Ateş	2
Hematolojik	
- Lökopeni ($<4.000/mm^3$)	3
- Trombositopeni ($100.000/mm^3$)	4
- Otoimmün hemoliz	4
Nöropsikiyatrik	
- Deliryum	2
- Psikoz	3
- Nöbet	5
Mukokutanöz	
- Non-skatrisyel alopesi	2
- Oral ülser	2
- Subakut kutanöz ya da diskoid lupus	4
- Akut kutanöz lupus	6
Seröz	
- Plevral ya da perikardiyal effüzyon	5
- Akut perikardit	6
Renal	
- Proteinüri ($>0.5g/24sa$)	4
- Klas II ya da V lupus nefriti ile uyumlu renal biyopsi	8
- Klas III ya da IV lupus nefriti ile uyumlu renal biyopsi	10
İmmünolojik kriterler	Puan
Anti Fosfolipid Antikorlar	
- Anti-Kardiyolipin ya da Anti-Beta 2 glikoprotein I ya da Lupus Antikoagülanı varlığı	2
Kompleman proteinleri	
- C3 ya da C4 düşüklüğü	3
- C3 ve C4 düşüklüğü	4
SLE spesifik Antikorlar	
- Anti-dsDNA ya da Anti-Smith Antikorları	6

*ANA negatif ise SLE olarak değerlendirme yapılamaz

**Kriterlerin eş zamanlı görülmesi gerekmez

***Ek kriterlerden aynı kategorideki kriterler birlikte hesaplanamaz, en yüksek puanlı olan hesaplanır

****En az bir klinik kriter bulunmalıdır.

NOT: Toplam puan 10 ve üzeri olmalıdır. Kriterler arasında daha olası bir başka neden varsa o kriter sayılmaz.

ACR: Amerika Romatizma Koleji EULAR: Avrupa Romatizma Birliği ANA: Anti Nükleer Antikor, Anti dsDNA: Anti Çift Sarmallı DNA Antikoru Anti Sm: Anti Smith Antikoru

Kaynak: 2019 EULAR/ACR SLE tanımlama kriterleri baz alınarak hazırlanmıştır. [12]

SLICC kriterlerine göre hastalar immünolojik ve klinik en az birer kriter olmak üzere tanımlanan 18 kriterden 4'ünü karşılaması halinde SLE kabul edilmektedir, alternatif tanıların dışlanması gerekmektedir[13]. Bu tanımlamaya göre anti nükleer antikor (ANA) ya da anti çift

sarmallı DNA antikoru (anti-dsDNA) pozitifliği ve biyopsi ile kanıtlanmış SLE ilişkili nefrit saptanmış ise hasta SLE olarak kabul edilmektedir[13]. SLICC kriterleri tablo 4.2 de tanımlanmıştır.

Tablo 4.2. 2012 SLICC kriterleri

KLİNİK KRİTERLER	
1. Akut kutanöz lupus;	Malar döküntü, büllöz lupus, fotosensitif döküntü vb
2. Kronik Kutanöz Lupus;	Diskoid Lupus Eritematozus, pannikülit, mukozal lupus vb.
3. Ağız ve Burun Ülserleri;	Diğer etyolojik nedenlerin ekartasyonu gerekir
4. Non-skatrisyel alopesi;	Yaygın saç dökülmesi, kırık saçlar
5. Artrit;	En az 2 eklem tutulumu, şişlik veya hassasiyete sabah tutukluğu eşik etmeli
6. Serözit;	Plörezi, perikardit, plevrit vb.
7. Böbrek tutulumu;	Proteinüri $\geq$ 500mg/gün veya sedimentte eritrosit silendirleri
8. Nörolojik tutulum;	Nöbet, Psikoz, mononöritis multipleks vb.
9. Hemolitik anemi	
10. Lökopeni (<4000/mm ³) veya lenfopeni (<1000/mm ³)	
11. Trombositopeni (<100 000/mm ³)	
İMMÜNOLOJİK KRİTERLER	
1. ANA yüksekliği	
2. Anti ds-DNA yüksekliği	
3. Anti Sm pozitifliği	
4. Anti Fosfolipit Antikorları	Lupus Antikoagülanı, Anti Kardiyolipin Antikorları; IgG, IgM, Anti Beta 2 Glikoprotein I Antikorları; IgG, IgA ve IgM
5. Düşük kompleman düzeyleri	C3, C4 veya CH50
6. Hemolitik anemi olmaksızın pozitif Coombs testi	

ANA: Anti Nükleer Antikorlar, Anti dsDNA:Anti Çift Sarmallı DNA Antikorları, Anti-Sm: Anri Sentromer Antikorları, SLICC: Uluslararası Sistemik Lupus Eritematozus İş Birliği Klinikleri

Tablo 2012 SLICC kriterleri referans alınarak hazırlanmıştır, SLE için en az 1 immünolojik ve en az 1 klinik kriter olmak üzere en az 4 kriter varlığı gerekmektedir.

Kaynak: 2012 SLICC başlangıç kriterleri [13]

1997 ACR Kriterlerine göre tanımlanmış 11 kriterin en az 4'ünün varlığında hastalar SLE olarak değerlendirilir, tanı için kriterleri karşılayacak diğer nedenler dışlanmalıdır[14], [15]. Kriterler tablo 4.3'te özetlenmiştir.

Tablo 4.3. 1997 ACR kriterleri

KRİTER	TANIM
Malar Raş	Nazolabial kıvrımların korunduğu düz veya deriden kabarık sabit eritem
Fotosensitivite	Güneş ışığına karşı oluşan bir reaksiyon ile cilt döküntüleri
Diskoid döküntü	Eritematöz zemine yapışık keratotik pullanma ve foliküler tıkaçlar ile kabarık yamalar, daha eski lezyonlardan kalan atrofik skarlar
Oral aft	Klinisyen tarafınca değerlendirilen ağrısız oral ya da nazofarengeal ülserasyon
Artrit	2 ya da daha fazla periferik eklem hassasiyet, şişlik ve efüzyonu ile karakterize eroziv olmayan artrit
Serözit	Plörit; kanıtlanmış plevral efüzyon ya da plöritik ağrı ile klinisyence duyulan sürtünme sesi
	Perikardit; EKG bulgusu ve frotman varlığı veya kanıtlı perikardiyal efüzyon
Böbrek tutulumu	Kalıcı proteinüri; 3+ veya 500mg/24sa'ten fazla
	Aktif idrar sedimenti, eritrositler, silendirler
Nörolojik bozukluk	Nöbet, Psikoz; İlaç ve metabolik nedenlerin dışlanması gerekir
Hematolojik bozukluklar	Retikülosit yanıtı olan hemolitik anemi veya lökopeni ($<4000/\text{mm}^3$) veya lenfopeni ($<1500/\text{mm}^3$) veya trombositopeni ($100\ 000/\text{mm}^3$); sitopenilerin nedeni olabilecek ilaç kullanımı olmamalıdır.
ANA pozitifliği	Herhangi bir zamanda, İlaç ilişkili Lupus'a neden olabilecek ilaç kullanımı yokluğunda, İmmünfloresan veya eşdeğer bir test ile anormal bir ANA titresi
İmmünolojik bozukluklar	Anti-dsDNA veya Anti-Sm veya Antifosfolipit Antikorları pozitifliği (Anti Kardiyolipin IgG/IgM, Lupus Antikoagülanı; En az 6 ay boyunca pozitiflik olmalı) veya <i>Trepanoma pallidum</i> immobilizasyonu, floresan treponemal antikor emilim testi ile doğrulanan sifiliz için yanlış pozitif serolojik test sonucu

En az 4 kriterin varlığı sınıflandırma için gerekmektedir. ANA: Anti Nükleer Antikorlar, Anti-dsDNA: Anti Çift Sarmallı DNA Antikorları, Anti-Sm: Anti Sentromer Antikorları, ACR: Amerikan Romatizma Koleji

Kaynak: Tablo 1997 ACR kriterleri değerlendirilerek hazırlanmıştır. [14], [15]

4.1.2. Sistemik Lupus Eritematozus Laboratuvar Bulguları

Çeşitli laboratuvar bulguları klinik bulgular eşliğinde SLE tanısı için yönlendiricidir. Daha çok lenfopeni olmak üzere lökopeni, anemi ve trombositopeni sıktır. Hemolitik anemi görülmesi halinde derin anemi, hiperbilirubinemi, haptogloblin düşüklüğü, laktat dehidrogenaz yüksekliği eşlik eder. IgG düzeyleri yükselebilir, inflamatuvar sürece sekonder gelişen bu IgG yüksekliği poliklonaldır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ön planda olmak üzere akut faz reaktanları yükselir. C3, C4 ya da CH50 düzeyleri düşer, bu düşüklük genelde hastalık aktivasyonu ile görülür. Tanı kriterleri içerisinde de kompleman düzeyleri mevcuttur.

SLE için tanımlanan oto antikorlar nükleer ve stoplazmik proteinlere karşı gelişen antikorlar ve antifosfolipit antikorlarıdır.

Antinükleer antikorlar çekirdek ve sitoplazmanın çeşitli unsurlarıyla reaksiyona giren oto antikorlardır. SLE hastalarının hemen hepsinde hastalığın bir döneminde pozitifleşmiştir. İndirekt İmmünfloresan (IIF) yöntemi ile bakılan ANA normal nüfusun %5'inde 1:160 pozitif saptanabilmektedir ve oran yaşla birlikte artmaktadır[16]. Ancak ANA ilişkili otoimmün hastalıklar ANA pozitif hastalarda %1 oranda görülmektedir, bu nedenle ANA'nın klinik olarak şüphe oluşması halinde değerlendirilmesi önerilir[16].

Substrat olarak Epidermoid Karsinomu Hücre Hattının (Hep-2) kullanıldığı indirekt İmmünfloresans (IIF) ANA değerlendirmeleri en yüksek duyarlılığa sahip ilk basamak ANA testidir[16], [17]. Antikor titresi yanı sıra nükleer antijen boyanma desenleri ANA varlığında alt tipler hakkında da bilgi vermektedir[17]. ANA pozitifliği otoimmün tiroid hastalığı, otoimmün hepatit gibi otoimmün diğer hastalıklar, diğer romatolojik hastalıklar bazı viral enfeksiyonlar, maligniteler ve ilaçlar ile de görülebilmektedir[16]. Dolaylı immünfloresansla ANA pozitifliği saptanması halinde özgüllüğü yüksek katı faz testi (ELISA) veya Immunblot ile ANA alt tiplerinin değerlendirilmesi gereklidir, bazı alt tiplerin SLE'nin belirli tutulumları ile ilişkili görülmüştür[18]. Hep-2 hücre substratlarında daha az bulunan Ro60, Ro52, ribozomal P proteinlerine karşı antikorların varlığında IIF ile ANA tespit edilemeyebilir[19]. ANA pozitifliği saptanan ancak romatolojik hastalık kliniği bulunmayan hastaların oto antikor alt tipleri değerlendirildiğinde çoğunlukla anti-DFS70 proteini antikoru saptanıp bu antikoru otoimmün hastalıklar ile ilişkisi saptanmıştır[20].

Anti-dsDNA, aPL tanı kriterleri arasında yer alır. Anti-dsDNA hastalık aktivasyonu ile yükselir, aktivasyonu değerlendirmek için kompleman düzeyleri ile değerlendirilir[21].

ANA pozitifliğini sağlayan histon dışı çekirdek proteinleri olan anti-Smith (Anti-Sm) ve çift sarmallı DNA'ya karşı olan anti-dsDNA düzeyleri SLE için oldukça özgündür[21]. Anti-Sm en özgün oto antikordur, pozitifliği böbrek tutulumu ile sık görülür[21]. Hastalarda tespit edilme oranları anti-Sm için %30, anti-dsDNA için %70 saptanmıştır[21].

Anti-dsDNA antikorları aktif glomerülonefrit tutulumu ile ilişkilidir[21]. Hastalık aktivasyonunda titresinde artış saptanır[21]. Ölçüm yöntemlerinden ELISA gibi katı faz testlerinde duyarlılık yüksek saptanmıştır.

Anti-Ro60 (SSA), anti-Ro52 ve anti-La (SSB) antikor pozitiflikleri görülebilmekle birlikte yalnızca anti-Ro antikorları görülen hastalarda IIF negatif görülebileceğinden klinik şüphe halinde diğer yöntemler ile tetkik önerilir[22], [23]. Neonatal Lupusta SSA yüksek

oranda olmakla birlikte bu iki antikor görülür, patogeneze rol oynarlar. Kutanöz tutulumda da SSA daha yüksek oranda pozitif saptanmaktadır[24]. Bu iki antikor Sjögren hastalarında yüksek oranda pozitif saptanır[24].

Anti-histon antikorları, anti-nükleozom antikorları SLE hastalarında görülebilen histon proteinlerinde karşı gelişmiş antikorlar olup anti-histon antikorları ilaç ilişkili Lupus'ta daha yüksek oranda saptanır[25].

U1 küçük nükleer ribonükleoproteinlere karşı gelişen anti-U1 RNP antikorları SLE de bulunabilen, yüksek titreli pozitifliklerinin Mixt Bağ Doku Hastalığını desteklediği oto antikorlardır[26].

Anti-ribozomal P proteinleri sitoplazmik ribozomal P proteinine karşı gelişmiş bir oto antikor olup pozitifliği nörolojik tutulum ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur[6].

Antifosfolipit antikorlarından anti-kardiyolipin (aCL) IgG, IgM, a β 2GPI IgG, IgA, IgM ve LA düzeylerinde artış gözlenebilir[27]. Sekonder Antifosfolipit Antikor Sendromu (APS) varlığında 12 hafta ara ile en az iki antikorun orta-yüksek düzeyde pozitifliği beklenir[28], [29].

Böbrek tutulumunun değerlendirilmesi açısından tam idrar tetkiki gereklilik halinde ise idrar sedimenti ve spot idrarda protein/kreatinin oranlarının da görülmesi önerilir. Proteinüri en az günde 0.5 gramdan fazla ya da kalitatif ölçümlerde 3+ saptanmalıdır[12], [13], [15]. Hastalık tutulumunda idrarda eritrositler, sedimentte lökositler, eritrosit ve lökosit silendirleri, proteinüri saptanabilir[30]. Böbrek tutulumuna sıklıkla kompleman düzeylerinde düşüklükler de eşlik eder[30].

4.2. Sistemik Lupus Eritematozusun Nöropsikiyatrik Tutulumu

Sistemik Lupus Eritematozusun Nöropsikiyatrik Tutulumu ACR tanımlama kriterleri ve SLICC kriterlerine göre Santral Sinir Sistemi (SSS) ve Periferik Sinir Sistemi (PSS) başlıkları altında incelenir. SSS tutulumu nörolojik tutulum olarak, aseptik menenjit, serebrovasküler olaylar (SVO), kognitif disfonksiyon, demiyelinizan sendromlar, baş ağrısı, hareket bozuklukları, miyelopati, nöbet şeklinde prezente olur. Psikiyatrik tutulum anksiyete bozuklukları, duygudurum bozuklukları ve psikoz şeklinde prezente olabilir[1]. PSS manifestasyonları Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülopati (Guillain-Barré),

otonom disfonksiyon, kraniyal nöropati, myastenia gravis, pleksopati, polinöropati, mononöropati simleks/multipleks şeklinde ortaya çıkabilir[1][31].

ACR sınıflandırmasına dahil olmayan ancak daha sık görülebilen diğer manifestasyonlar ise serebellar ataksi, serebral venöz sinüs trombozu, idiyopatik intrakranial hipertansiyon, izole optik nörit, Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES), Progresif Multifokal Lökensefalopati şeklinde literatürde gösterilmiştir [31].

ACR 1999 tanımlaması 19 SLE ilişkili NP olay tanımlamıştır. Bunlar için dışlama kriterleri ve ilişkili kriterler tanımlanmıştır[1]. Daha sonra Ainala et al. ACR kriterleri üzerinde daha az spesifik NP olayların çıkarılmasını öneren, SLE tanısı ile NP hadise tanısı arasındaki zamanı değerlendiren bir modifikasyon önermiştir, buna göre depresyon, duygudurum bozuklukları, baş ağrısı, EMG ile ispatlanamayan polinöropati, hafif kognitif bozukluk alt tipleri çıkarılmış, sınıflandırma objektif tutulum bulguları kanıtlanmış alt tipler ile sınıflandırılmıştır[32]. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) iki değerlendirme algoritması geliştirmiştir [2], sonrasında İtalyan Puanlama Kriterleri olarak da bilinen Bortoluzzi et al. tarafınca düzenlenen bir puanlama sistemi geliştirilmiştir[3]. Bu sisteme göre daha yüksek puanlar NPSLE olasılığını artırır. 7 puan ve üzerinde pozitif prediktif değer %86,3, negatif prediktif değer %75.3 olarak değerlendirilmiştir. 3 puan ve altının negatif prediktif değeri %93.8 olarak değerlendirilmiştir[3]. Bütün değerlendirme sistemlerinin özeti Tablo 4.4’de gösterilmiştir. ACR tarafından 1999 tanımlama kriterleri için ilişkili ve dışlama kriterleri tanımlanmıştır. İlişkili kriterler SLE aktivasyonu ile ilişkilendirilen oto antikor pozitiflikleri, kompleman düzeylerinde düşme, nöroinflamasyonu düşündüren BOS bulgularının eşlik etmesi, MRG’de akut iskemik lezyon, demiyelinizasyon, atrofi ve vaskülitik lezyon ya da hipoperfüzyon bulgularının olması, EEG bulgularıdır [1]. Dışlama kriterleri ise açıklayabilecek daha kuvvetli bir neden varlığıdır [1]. Bunlar üzerine SLICC kohortu başlatılmış ve SLICC algoritması ortaya çıkmıştır [13].

Tablo 4.4. NPSLE isimlendirme ve tanımlama kriterleri

ACR 1999 SSS Tutulumu		ACR 1999 PSS Tutulumu	ACR 1999 Tanımlaması Dışında Kalan Vaka Bazlı Hadiseler
Nörolojik Tutulum	Psikiyatrik Tutulum	Akut İnflamatuar Demiyelinizan Poliradikülopati (Guillain Barre)	Serebral Venöz Sinüs Trombozu
Nöbet	Psikoz	Otonom Disfonksiyon	İzole Optik Nörit
Aseptik Menenjit	Duygudurum Bozuklukları	Myastenia Gravis	İdiyopatik İntrakraniyal Hipertansiyon
Aseptik Menenjit	Anksiyete Bozukluğu	Pleksopati	Prograsif Multifokal Lökoensefalopati
Baş Ağrısı		Tek/Multiple Mononörit	
Kognitif Disfonksiyon			
Demiyelinizan Sendromlar			
Miyelopati			
Hareket bozuklukları			
SVO			

ACR:Amerikan Romatoloji Topluluğu SSS:Santral Sinir Sistemi PSS:Periferik Sinir Sistemi
SVO:Serebrovasküler Olay

Kaynak:T. E. Rice-Canetto, S. J. Joshi, K. A. Kyan, and J. Siddiqi, “Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review,” Cureus, Jun. 2024

Tablo 4.5. 1999 ACR tanımlama kriterlerine göre NPSLE sınıflandırması

Santral Sinir Sistemi Sendromları	Periferik Sinir Sistemi Sendromları
Difüz Nörolojik Sendromlar	Akut İnflamatuar Demiyelinizan Poliradikülopati (Guillain Barre)
Aseptik Menenjit	Otonom Disfonksiyon
Aseptik Menenjit	Kraniyal Nöropatiler
Kognitif Değişiklikler	Mononöritis multiplex ya da tek mononörit
Demiyelinizan Sendromlar	Polinöropatiler
Baş Ağrısı	Pleksopati
Difüz Psikiyatrik Sendromlar	Myastenia Gravis
Akut Psikoz	
Duygudurum Değişiklikleri	
Anksiyete Bozukluğu	
Fokal Sendromlar	
- SVO - Hareket bozuklukları - Miyelopati - Nöbet	

1999 ACR kriterlerine göre tabloda tanımlanmış bütün NP olayların NPSLE sendromu kabul edilmeden önce değerlendirilmesi gereken dahil edilme ve dışlanma kriterleri mevcuttur. ACR: American Rheumatology Collage
SVO:Serebrovasküler Olay

Kaynak: ACR 1999 Tanımlama Kriterleri[1]

Tablo 4.6. SLE ilişkili NP sendromların değerlendirilmesi için ortaya konmuş modeller

ACR NPSLE Tanımlamalarında Ainsala modifikasyonları	SLICC Kriterleri		İtalyan Dahil Etme Algoritması
<i>Aşağıdaki NP Sendromlar harici ACR 1999 Tanımlamalarında bahsi geçen bütün NP Sendromlar SLE ile ilişkilendirilebilir;</i>	<i>Grup A (Kati kriterleri olan)</i> 1999 ACR Tanımlamasında yer alan NP Sendromları ve aşağıdaki kriterler;	<i>Grup B (Daha az kati kriterleri olan)</i> 1999 ACR Tanımlamasında yer alan NP Sendromları ve aşağıdaki kriterler;	<i>NPSLE olasılığını değerlendirmek üzere düzenlenen puanlama sistemi (1-10 arasında olup puan arttıkça NPSLE olasılığı artar)</i>
Anksiyete Bozuklukları	SLE tanısı ile NP sendrom tanısı arasındaki süre <6 ay	SLE tanısı ile NP sendrom tanısı arasındaki süre <10 yıl	Tanının SLE tanısı ile arasındaki süre; • <6 ay 2.5 puan • >6ay sonra 1.5 puan • SLE tanısından >6ay önce konan tanı 0 puan
Baş Ağrısı	Dışlama kriterleri yok	1999 ACR tanımlamalarına göre dışlama kriterleri yok	Modifiye ACR kriterlerine göre dışlanan NP varlığı • Var 0 puan • Yok 3 puan
Hafif Depresyon	İlişkili Faktörler yok	Modifiye ACR kriterlerinde dışlanan NP sendromlar yok	Tanıda şüphe yaratan faktör • Yok 2,5 puan • 1 Faktör 1 puan • >1 faktör 0 puan
Hafif kognitif disfonksiyon (8 birimin 3'ünde veya daha azında fonksiyon kaybı)	Modifiye ACR kriterlerinde dışlanan NP sendromlar yok		NPSLE destekleyici faktör • Yok 0 • 1 faktör 1 puan • >1 faktör 2 puan
Elektromyelografi ile doğrulanmamış olan polinöropati			

1999 American Rheumatology Collage (ACR) tanımlaması 19 SLE ilişkili NP olay tanımlamıştır. Bunlar için dışlama kriterleri ve ilişkili kriterler tanımlanmıştır. Daha sonra Ainsala et al. ACR kriterleri üzerinde modifikasyon önermiştir. Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) iki değerlendirme algoritması geliştirmiş, sonrasında İtalyan Puanlama Kriterleri geliştirmiştir. Bu sisteme göre daha yüksek puanlar NPSLE olasılığını artırır.

NP olay: nöropsikiyatrik olay NPSLE: Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus, SVO: Serebrovasküler olay

Kaynak: ACR 1999 tanımlama kriterleri, 2012 SLICC tanımlama kriterleri,

Ainsala H, Hietaharju A, 'Validity of the New American College of Rheumatology Criteria for Neuropsychiatric Lupus Syndromes: A Population-Based Evaluation' Auvinen A(2001)

Bortoluzzi A, Scirè C, Govoni M 'Development and validation of new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in SLE', Rheumatology (United Kingdom) (2014) 54(5) 891-898'

2012 SLICC başlangıç kriterleri [13]

4.2.1. Epidemiyolojisi

NPSLE çeşitli çalışmalara göre çok değişken sıklıklarda görülmektedir. Bunda nöropsikiyatrik tutulumların tanısı ve SLE ile ilişkisinin saptanması, dahil edilme kriterlerindeki değişikliklerin rolü büyüktür. Tüm nöropsikiyatrik olayların SLE hastalarında görülme oranı %14 ile %95 arasında değişmekte olup, doğrudan SLE'ye atfedilebilen olaylar ise %13.5 ila %21.2 oranında raporlanmıştır [33], [34]. Baş ağrısı, duygudurum bozuklukları, bilişsel bozukluklar en sık nörolojik bulgular iken nöbet, serebrovasküler olaylar (SVO), akut konfüzyonel durumlar ve nöropatiler ise SLE'ye atfedilen en yaygın nöropsikiyatrik sendromlar olmuştur [33], [34]. Bu manifestasyonlardan nöbetler %10-20, serebrovasküler olaylar %2-20, psikoz %3-5, demiyelinizan sendromlar %1,5-2,1, hareket bozuklukları %1 ve daha az, periferik nöropati %2-27 şeklinde bildirilmiştir[33], [34].

Kognitif bozukluk prevalansı %25-80 arasında, duygudurum bozuklukları %13-38 arasında, baş ağrısı %33-78 arasında saptanmış olmakla birlikte lupus ile ilişkili baş ağrısı klinik olarak anlamlı ortalama-şiddetli duygudurum bozuklukları ve kognitif bozuklukların sıklıkları tam olarak belirtilmemiştir[31], [33], [34].

Nöropsikiyatrik olayların çoğu, çoğu çalışmada SLE tanısından sonraki 1–2 yıl içinde ortaya çıkmıştır. Ancak zamanla hastalarda yeni ve tekrarlayan olaylar da gözlenmiştir ve bunların SLE'ye atfedilme oranı benzer kalmıştır. 2010 tarihli EULAR NPSLE yönetim önerilerini bildiren sistematik bir derlemede, NPSLE için tanımlanmış risk faktörleri arasında daha yüksek genel SLE hastalık aktivitesi ve önceki veya eşzamanlı NPSLE olayları yer almıştır[33].

SLICC başlangıç kohortunda, NPSLE olaylarının gelişimiyle pozitif ilişkili faktörler arasında SLE'nin nöropsikiyatrik dışı aktivitesinin yüksekliği, glukokortikoid kullanımı, erkek cinsiyet, SLE dışı nedenlere (baş ağrısı hariç) atfedilen eşzamanlı nöropsikiyatrik olaylar yer almıştır[2]. Afrika kökenli olmak, nöbetler ve psikoz gibi spesifik NPSLE sendromlarının riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Öte yandan immünsüpresif ve anti malaryal ilaç kullanımı, Asya kökenli olmak, yüksek eğitim düzeyi NPSLE gelişimiyle negatif ilişkili bulunmuştur[2][31], [33], [35].

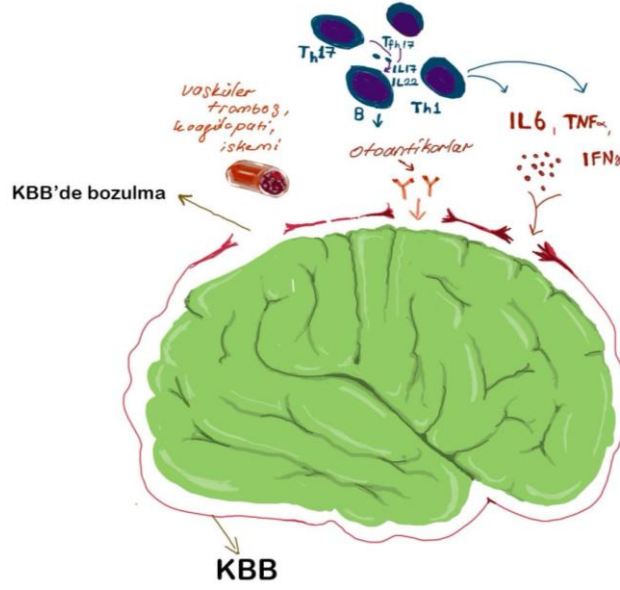
1826 SLE hastasının 10 yıl boyunca takip edildiği prospektif bir çalışmada NP olaylar incelenmiştir. 870 hastada gelişen 1577 nöropsikiyatrik hadisenin %20,6'sı kesin olarak NPSLE olarak değerlendirilmiştir [36]. NPSLE ile en çok ilişkili sendromlar psikoz (%100), akut konfüzyonel durum (%91,3), Transvers Miyelit (%83,3) ve inme (%75,6) olarak görülmüştür[36]. Depresyon, anksiyete bozukluğu ve baş ağrısı çoğunlukla NPSLE dışı nedenlere atfedilmiştir[36]. NPSLE hastalarında hastalık aktivasyonu daha yüksek saptanmıştır. Rutin laboratuvar testlerinde diğer SLE hastaları ile aralarında belirgin bir fark saptanmamış, BOS bulgularında anlamlı bir fark izlenmemiştir, EEG sonuçları ise genelde yaygın yavaşlama ve nöbet aktivitesi ile uyumlu bulunmuştur ancak bunlar da ayırt edici düzeyde farklı saptanmamıştır[36]. Oto antikorlardan anti ds-DNA, anti-Sm, anti-U1 RNP, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-ribozomal P, antifosfolipit antikorlar ve anti nöronal antikorlar incelenmiştir. Bu antikorlardan çeşitli çalışmalarda NPSLE alt grupları ile kontrol grupları arasında belirleyici bir farklılık değişken saptanmıştır. Bununla birlikte akut konfüzyonel durum, psikoz, kognitif bozukluklar gibi diffüz NPSLE tiplerinde anti Ribozomal P antikor pozitiflik oranları daha yüksek saptanmıştır [36]. Çeşitli çalışmalarda psikiyatrik tutulum ve

diğer diffüz NPSLE tipleri ile SSA antikorunun sık birlikte olduğu gösterilmiştir. Antifosfolipit antikorlardan Lupus antikoagülanı ve anti-kardiyolipin antikorları fokal ve kompleks NPSLE hastalarında difüz NPSLE ve NP tutulumu olmayan SLE hastalarına oranla çeşitli çalışmalarda daha yüksek saptanmıştır[34][36].

4.2.2. Patogenez

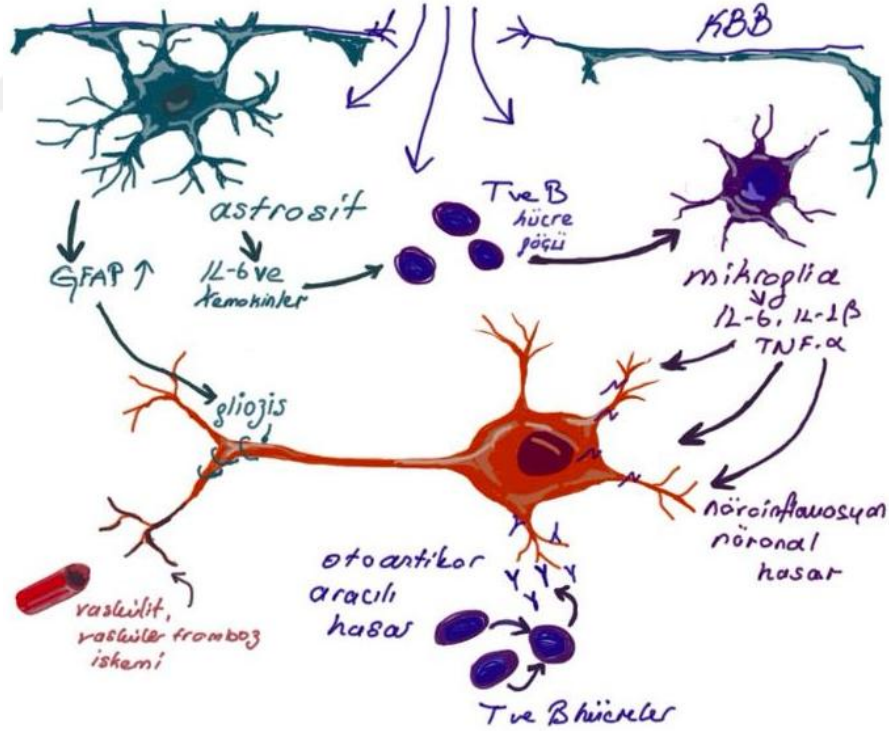
NPSLE patogenezi tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte oto antikorlar, sitokinler, beyin omurilik sıvısı (BOS) bariyerinin bozulması, nöronal hasar altta yatan mekanizmalar olarak görülmektedir. Bazı nörolojik sendromların primer inflamatuvar süreç tarafından ortaya çıktığı açıkça görülmektedir; patojenik oto antikorlar, hücre aracılı inflamasyon ve sitokin aracılı mekanizmaların hepsi öngörülen mekanizmalardır. Nöroinflamatuvar sendromlara örnek olarak miyelit, optik nörit gibi demiyelinizan sendromlar, aseptik menenjit ve psikoz atakları verilebilir[37].

Bir çalışmada fare Lupus modelleri incelenmiştir. Fareler nöro davranışsal testler ile değerlendirilmişlerdir. MRL/lpr fareleri Fas geninde mutasyon taşımakta olan ve insan SLE'sinin özelliklerini spontan geliştiren farelerdir. Bunlarda bilişsel bozukluk, anksiyete bozukluğu, beyin inflamasyonu, astrosit aktivasyonu gibi mekanizmalar ile hipokampal işlev bozukluğu ve nöronal dejenerasyon gözlenmiştir [35], [38]. Proinflamatuvar IL-6, TNF α gibi sitokinlerde artış mekanizmada önemli rol oynamıştır [35], [38]. İkinci tür fareler NZB/W F1 fareleri olup lupus nefriti açısından iyi karakterize edilmiştir. Bu farelerde de işitsel korku koşullanması testinde öğrenme ve hafıza bozuklukları, yüksek anksiyete benzeri davranışlar, hipokampal apoptoz ve gliosis gösterilmiştir [35], [38]. Bir diğer 3. grup farede pristane enjeksiyonu ile lupus benzeri hastalık oluşturulmuş, bu farelerde ANA gelişimi, böbrek tutulumu, serebral endotel hasarı, nöronal hasar ve buna bağlı davranış değişimi ortaya konmuştur[35], [38].



Şekil 4.1. KBB geçirgenliğinin bozulması

KBB: Kan beyin bariyeri, Th: T helper hücreler, Tfh: T Foliküler helper hücreler, B: B hücre IL6: İnterlökin 6, TNF α : Tümör nekrozis faktör alfa, IFN γ : interferon gamma



Şekil 4.2. Nöronal hasar mekanizmaları

KBB: Kan beyin bariyeri, GFAB: Glial fibriler asidik protein, IL6 ve 1 β : İnterlökin 6 ve 1 beta TNF α : Tümör nekrozis faktör alfa

4.2.2.1. Nöropsikiyatrik Lupus Eritematozus ve Oto Antikorlar

NPSLE patogeneğinde oto antikorların rolü hayvan modellerinde incelenmiştir. Anti nöronal antikorlar hem insan hem hayvan hasta modellerinde beyin dokusuna bağlanmış, hafıza ve bilişsel disfonksiyon sıklığını arttırmış, serum ve BOS'da yüksek seviyelerde tespit edilmiştir. Anti-ribozomal P Antikoru özellikle duygudurum bozuklukları ve psikoz gibi NPSLE tipleri ile ilişkili saptanmış, hipokampüse enjeksiyonundan sonra özellikle çökkün davranış değişimlerine neden olduğu gözlenmiştir[39]. Anti-ribozomal P Antikorların nöronlara bağlanarak sinaptik aktiviteyi değiştirdiği, hücre içi sinyal yollarını bozarak nörotoksositeye neden olduğu düşünülmektedir[31], [35], [38], [39].

Anti ribozomal P; P0, P1 ve P2 olmak üzere üç sitoplazmik ribozomal P proteininin karboksil-terminal bölgelerini hedeflemektedir, SLE hastalarının %10 ila %47'sinin serumunda tespit edilmektedir[40]. Bu antikorların serumda pozitif olması, yüksek özgüllükle SLE tanısı koymakta kullanılabilir. SLE hastalarında psikoz veya majör depresyon ile 3–4 kat sık görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur[41]. Bazı çalışmalar, bu antikorların düzeylerinin NPSLE hastalık aktivitesiyle değiştiğini belirtmiş; ancak diğerleri bu ilişkiyi reddetmiştir. Ayrıca bu antikorlar, bazı NPSLE hastalarının BOS örneklerinde de tespit edilmiştir[33].

NPSLE hastalarında anti-ribozomal P antikorlarının varlığı ilk olarak Bonfa et al. tarafından gündeme getirilmiş, daha sonra pek çok NPSLE kohortunda bildirilmiştir[42]. Bununla birlikte, bazı çalışmalar bu ilişkiyi doğrulayamamıştır. Bir meta-analiz, anti-ribozomal P antikorlarının özellikle NPSLE'de psikozla ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Birkaç çalışma, bu antikorların nöronal antijenlere bağlanabildiğini, nöronlara girebildiğini ve protein sentezini inhibe edebildiğini göstermiştir [31], [35], [38], [39]. Anti-ribozomal P antikorlarıyla etkileşime giren birkaç oto antijen olduğu düşünülmektedir; ancak bu etkileşimler henüz doğrulanmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bu antikorların hipokampal nöronların yüzeyindeki nöronal yüzey P antijenine bağlanarak nöronal apoptoza yol açtığı gösterilmiştir [31], [35], [38], [39]. Bu hayvan çalışmasında intravenöz yolla verilen anti-ribozomal P, kan beyin bariyeri (KBB) bozulduğunda hipokampüse ulaşarak hafıza bozukluğu oluşturduğu gösterilmiştir [31], [35], [38], [39]. Kivity ve arkadaşları, anti-ribozomal P antikorlarının sıçan hipokampusu ve insan nöronal hücrelerine bağlanıp penetre olabildiğini göstermiştir[39]. Ayrıca bu çalışmalarda, bu antikorların, "Growth Associated Protein 43" adlı nöroplastisite proteini ile bağlandığı gösterilmiştir [39]. Bu protein varlığında, anti-ribozomal P'nin beyin

dokusuna bağlanması inhibe edilmiştir; bu da onun farelerdeki oto antijen olabileceğini düşündürmektedir [31], [35], [38], [39]

Anti N-Metil-D-Aspartat Reseptör antikorları (Anti-NMDAR antikorları) NMDA reseptörlerinin NR2A ve NR2B NMDA reseptör alt birimlerine bağlanmak suretiyle kan beyin bariyeri hasarı olan hastalarda hipokampüse zarar vermiş, nöronal hücre ölümüne yol açmıştır[43]. Anti-dsDNA antikorlarının bazı alt tipleri ise Anti-NMDAR antikorları ile çapraz reaktivasyon sonucu aynı etkilere neden olabilmektedir. Diamond ve arkadaşları, anti-DNA antikorlarının, NMDA reseptörlerinin NR2a ve NR2b alt birimlerinde bulunan “DWEYS” adlı spesifik bir diziyi tanıdığını göstermiştir [39]. Pasif olarak aktarılan anti-DNA/NR2 Antikorları nöronal apoptoza neden olmuştur. Ayrıca DWEYS peptitiyle aktif immünizasyon yapıldıktan sonra lipopolisakkarit ile kan beyin bariyerinin (KBB) geçirgenliği artırıldığında, hipokampal nöron hasarı ve hafıza kaybı oluşmuştur [31], [35], [38], [39]. Anti-dsDNA alt tiplerinden biri olan anti-DNA/NR2 Antikorları, SLE hastalarının %25 ila %50’sinin serumunda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) tespit edilebilir ve bazı çalışmalar, kandaki düzeyleri ile NPSLE semptomları arasında korelasyon bildirmiştir [31], [35], [38], [39]. Yaygın NPSLE’nin ağır formu olan akut konfüzyonel durum geçiren hastalarda, BOS’ta ciddi düzeyde Anti-NR2 antikoru bulunur ve bu belirgin KBB hasarı ile birliktedir [31], [35], [38], [39].

Antifosfolipit (aPL) oto antikorları (anti-beta-2 glikoprotein I ($\alpha\beta 2$ GPI), anti-kardiyolipin (aCL) ve Lupus antikoagülanı (LA)), anyonik fosfolipitlere ya da fosfolipit bağlayıcı proteinlere (örneğin beta 2 glikoprotein) karşı yönelmiş antikorlardır [31], [35], [38], [39]. Bu antikorlar NPSLE’de en çok çalışılan antikorlardır; ancak patogenezi net değildir. Bununla birlikte, bu antikorların toplam etkisi; fibrinolizin ve doğal antikoagülanların (örneğin Protein C ve S) engellenmesi, endotel hücrelerinin aktivasyonu, kompleman sisteminin aktivasyonu, trombositlerin aktivasyonu gibi koagülasyon yollarının uyarılmasıdır [31], [35], [38], [39]. Sekonder Antifosfolipit Sendromu bulunan SLE hastaları, inme, transvers miyelit ve kore gibi fokal nörolojik belirtilere yatkındır [31], [35], [38], [39]. Aynı zamanda nöbet, migren ve kognitif bozukluklar gibi daha yaygın semptomlar da görülebilir [31], [35], [38], [39].

Antifosfolipit Antikorlar hem insan hem hayvan çalışmalarında iskemik beyin hasarı, mikro tromboz ve nöropsikiyatrik belirtiler ile ilişkili bulunmuştur [31], [35], [38], [39]. Mikro trombozlar, beyin perfüzyon bozuklukları ve iskemiye bağlı hasar ön plandadır [31], [35], [38], [39]. Hem arteriyel hem venöz sistem hasarı ile ilişkili olabilirler. Beyin küçük damarlarında

birikerek endotel hücre aktivasyonu, nörodavranışsal testlerde bozulmaya yol açtıkları gösterilmiştir [31], [35], [38], [39].

Anti endotelyal hücre antikorları (AECA) beyin damar endoteline karşı gelişen oto antikorlardır. KBB bozulması ve nöro inflamasyona neden olabileceği düşünülmektedir [31], [35], [38], [39]. Yeni tanımlanan antikorlar olan anti-ubiquitin karboksi-terminal hidrolaz L1 (anti-UCH-L1) nöronal hücre döngüsünde yer alan bir enzime karşı, anti-GAP-43 sinaptik oluşumda görevli bir proteine karşı, anti-16/6 idiotipik antikor hem nöronlarda hem endotelde inflamasyonu tetikleyebilecek bir antikor olarak tanımlanmıştır [31], [35], [38], [39]. Klinik anlamları tam olarak netleşmemiştir. Yakın tarihli bir çalışmada, NPSLE hastalarının serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS), Gamma-Aminobütirik Asit (GABA) B1 ve B2 reseptörlerine karşı gelişmiş yeni oto antikorların yüksek düzeyde olduğu gösterilmiştir [31], [35], [38], [39].

Merkezi sinir sistemi nöronlarında ubiquitin kaboksi-terminal hidrolaz L1 nöronlara özgü bir proteindir; ubiquitin-proteazom sistemi içinde proteinlerin yıkımı ve geri dönüşümünde görev alır [33], [34]. Anti-UCH-L1 özgül oto antikorlar NPSLE'de serum ve BOS'da saptanmıştır [33], [34]. Bir çalışmada duyarlılık %38, özgüllük %92 saptanmış olup tedavi sonrası serum düzeyleri azalır[33], [34].

Anti-SSA/Ro ve anti-SSB/La antikorları, sırasıyla Ro ve La proteinlerini tanıyan oto antikorlardır. Ro ve La proteinleri birlikte bulunur ve Y RNA adı verilen, kromozomal DNA replikasyonunda görevli küçük kodlamayan RNA'lara bağlanır. Anti-SSA/Ro antikorları, SLE ve Sjögren Sendromu (SS) gibi birçok otoimmün hastalıkta yaygın olarak bulunmaktadır [44]. Anti-SSB/La antikorları ise tipik olarak yalnızca Sjögren Sendromu hastalarında bulunur; eğer başka otoimmün hastalıklarda saptanırsa, daima anti-SSA/Ro ile görülür [44]. Anti-Ro/SSA antikorları Ro60 ve 52'ye bağlanarak endotel hücrelerinde inflamatuvar yanıtı tetiklediği düşünülmektedir [44]. Bu durum, hücre yapışma moleküllerinin ekspresyonunu değiştirmek suretiyle KBB permeabilitesini yükselterek oto antikorların beyin içine geçişine izin verdiği söylenebilmektedir [44]. Bazı deneysel modellerde anti-SSA/Ro antikorlarının doğrudan nöronlara bağlanıp öldürücü sinyal yollarını (apoptoz) tetiklediği gösterilmiştir, özellikle yüzey veya sitoplazmadaki Ro52 üzerinden bu etkinin daha sık görüldüğü raporlanmıştır [44].

Histonlara karşı oto antikorlar, H1, H2a, H2b, H3 ve H4 olmak üzere beş ana histon protein sınıfını hedef alır [44]. Bu antikorlar, NPSLE hastalarının yaklaşık %60'ında bulunabilir [44]. Bu antikorlar doğrudan belirli nörolojik belirtilerle ilişkilendirilmemekle birlikte, hastalık aktivitesiyle korelasyon göstermektedir [44]. Ancak bazı çalışmalarda, özellikle H1 ve H3 alt

fraksiyonlarını tanıyan antikorların, nöropsikiyatrik semptomlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir[44].

4.2.2.2. Nöropsikiyatrik Lupus Eritematozus ve Diğer Laboratuvar Biyobelirteçlerinin Patogenezdaki Rolü

Sitokinler, kemokinler ve inflamasyon nörodejenerasyonda önemli role sahiptir. Salgılanma sıklığı artan proinflamatuvar maddeler ile kan beyin bariyeri bozulur, astrosit ve mikroglia aktivasyonu tetiklenir, beyinde inflamasyon başlayıp nöronlar doğrudan etkilenebilir. IL-1 β , IL-6, TNF α , IFN γ nöro inflamasyon ile ilişkili gözlenmiştir, kemokinlerden CCL2 (C-C model kemokin ligand 2), CXCL (C-X-C model kemokin ligand) 10, CXCL13 immün hücrelerin beyin göçünde artışa neden olmuştur [31], [35], [38], [39]. Mikroglial aktivasyon proinflamatuvar sitokin salınımı artışı, fagositik aktivite artışı ve toksisite ile ilişkilendirilmiştir[31], [35], [38], [39].

Kan Beyin Bariyeri (KBB) geçirgenliğinde artış MRL/lpr farelerde kapillerlerde artmış geçirgenlik, Evans Blue ve albümin sızıntısı gibi yöntemler ile ortaya konulmuştur [35], [39]. Oto antikorların beyne girerek patojenik etkilerini gösterebilmeleri için KBB'nin bozulmuş olması gerekmektedir. Enfeksiyon, stres ve iskemi gibi çevresel faktörler, enflamatuvar sitokinler aracılığıyla KBB'ye zarar verebilir ve bu da nöropsikiyatrik belirtilerin çeşitlenmesine katkıda bulunabilir. Anti-ribozomal P ve anti-NR2 ve benzer antikorlar, monositler veya endotel hücreleri tarafından interlökin (IL)-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini tetikleyebilir [35], [39]. Bu sitokinler KBB'de inflamasyona yol açarak, oto antikorların beyne girişini kolaylaştırabilir. Yakın zamanda, TWEAK/Fn14 sinyal yolunun SLE'de KBB bütünlüğünü bozmadaki rolü olduğu ileri sürülmüştür [35], [39]. Anti-NMDAR ve anti-ribozomal P gibi oto antikorlar bu sayede beyne erişim sağlamıştır[35], [39].

Östrojen düzeylerinde yükselme oto antikor üretimi ve hastalık şiddetini arttırmış, NPSLE olaylarında artış gözlenmiştir [35], [39]. Proinflamatuvar sitokin üretimi ve Th2 yanıtını arttırıcı özelliği sorumlu tutulmuştur [35], [39]. Düşük kortizol düzeyleri ve yetersiz hipotalamohipofizer aks yanıtının alevlenmelerde etkili olmuş olabileceği düşünülmektedir [35]. Prolaktin fare modellerinde otoimmünite ve antikor üretimini arttırmıştır. B hücre aktivasyonu arttırıcı etkisi sorumlu tutulmuştur [35].

Oto antikorların değerlendirilmesinde ELISA, immunblot, hücre bazlı testler kullanılmakta olup özgüllükleri ve duyarlılıkları sınırlıdır.[38].

4.2.3. NPSLE ile İlişkilendirilen Tanısal Biyobelirteçler

NPSLE’de tanımlanabilmiş kesin bir biyobelirteç bulunmamakla birlikte patogeneze sorumlu tutulmuş olan oto antikorların belirteç olarak kullanılma potansiyeline dair çalışmalar mevcuttur.

2011 yılında Hanly et al. tarafınca yapılan çalışmalarda anti-ribozomal P pozitifliği psikoz için öngörücü olarak tanımlanmıştır[4]. Bir başka çalışmada anti-ribozomal P antikorlarının SSS ve PSS tutulumlarında, özellikle aseptik menenjit hastalarında, yüksek oranda pozitif olduğu saptanmıştır. NMDA reseptörlerine karşı oto antikorların SSS tutulumu olan hastalarda diğer SLE hastalarına kıyasla anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada santral sinir sistemi tutulumundan altı ay sonra ant -NMDAR ve aβ2GpI düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptanmış; periferik sinir sistemi tutulumu olan hastalarda ise belirgin değişiklik saptanmamıştır [5]. 2020 yılında Choi et al. Tarafınca yapılmış bir başka çalışmada anti-ribozomal P pozitifliğinin aseptik menenjit ve Lupus psikozunda anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. [6]. Magalhaes et. Al. tarafınca 2007 de yapılan Serum Lenfositotoksik antikorları, aβ2GpI ve anti-ribozomal P antikorlarını değerlendiren çalışmada hastalık aktivasyonunda anlamlı bir şekilde yüksek saptanan oto antikorlar NPSLE tutulumu olan hastalar ile olmayanlar arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. [7]

Sato et al. tarafınca 2020 yılında yapılan bir çalışmada BOS’ta anti-U1-RNP antikor düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır [8]. Aynı çalışmada aPL pozitiflikleri ile SLE hastalarında SVO, nöbetler ve hareket bozuklukları ile anlamlı bir korelasyon saptanmıştır[8]. Hawro et al. tarafınca yapılan bir çalışmada aβGpI IgM antikorlarının baş ağrısı ve iskemik SVO ile ilişkili olduğu, IgG antikorlarının ise nöbetle ilişkili olduğu gösterilmiştir [9].

Magro et al. tarafınca yapılan ve 2016’da yayınlanan bir çalışmada anlamlı olarak Kompleman Komponenti 3 (C3) düşüklüğünün NPSLE tutulumu olan hastalarda, özellikle diffüz NPSLE’de, eşlik ettiği saptanmıştır [10]. Aynı çalışmada azalmış kompleman düzeylerinin PSS tutulumuna anlamlı düzeyde eşlik etmediği gösterilmiştir [10].

Bilişsel fonksiyonlarda bozulma, psikoz gibi SSS hadiseleri ile anti-dsDNA pozitifliği, kompleman düzeyi düşüklüğü ve eşzamanlı diğer organ tutulumu sıklığının yüksek olduğu saptanmış, SSS tutulumlarının hastalık aktivasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır [11].

Aquaporin 4'e (AQP4) özgü oto antikorlar, beyindeki küçük kan damarlarını çevreleyen astrosit uzantıları, bol miktarda bulunan bir su kanalı proteini olan aquaporin 4 (AQP4)'ü ifade eder. AQP4 özgü oto antikorlar (anti-AQP4), bu astrosit yapılarını hedef alır. Bu antikorlar görme siniri ve omurilik beyaz cevherinde toksisiteye neden olabilir. Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu (NMOSD) olarak bilinen, şiddetli demiyelinizasyon ve aksonal hasarla seyreden bir MSS hastalığını tetikler. Anti-AQP4 antikorları, NMOSD hastalarının %70–90'ında saptanıp yüksek özgüllük taşır. Ancak NPSLE'li hastaların yalnızca %3'ünde saptanır. Demiyelinizan NPSLE tutulumlarında, özellikle optik nöritte oran %27'ye kadar yükselir. Anti AQP4 varlığı SLE ilişkili NPSLE tutulumu varlığından ziyade NMSOD nedeni demiyelinizasyonla karakterli hastalıkları ya da SLE overlap sendromlarını düşündürür. Bu nedenle, SLE'li ve optik nöropati, miyelopati olan hastalarda anti-AQP4 testi ile alternatif tanımlar değerlendirilmelidir.

4.2.4. NPSLE'de Görüntüleme Bulguları

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) en sık NPSLE değerlendirme tetkiki olarak kullanılmış; kortikal atrofi, T2-ağırlıklı görüntülemelerde subkortikal ve periventriküler alanlarda artmış sinyal yoğunlukları, (beyaz cevher hiperintensiteleri), lökomalazi, lokal iskemi ve infarkt bulguları NPSLE hastalarında en sık gözlenen bulgular olmuştur [33], [37]. SLE hastalarının %75'ine kadarında anormallikler bildirmiştir. Ancak, klinik NPSLE ile yapısal MRG değişiklikleri arasındaki korelasyon genellikle zayıftır[33], [37].

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), Tek Fotonlu Emisyon Tomografi (SPECT) bulguları arasında hipoperfüzyon alanları, glukoz metabolizmasında azalma, klinik semptomlar ile korele anomaliler saptanmıştır [33], [37]. Bir çalışmada nöropsikiyatrik hastalık öyküsü olmayan, inaktif SLE'si olan 37 hasta, sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış, altı beyin bölgesinde SLE'ye bağlı istirahatte artmış metabolizma (hipermetabolizma) saptanmıştır. Ayrıca, SLE hastalarında anormal beyin bölgeleri arası metabolik ilişkiler gözlenmiş ve bu bulguların bozulmuş bilişsel performans ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [37] [33].

MRG spektroskopisi ve diffüzyon ağırlıklı görüntüleme beyin su metabolizması ve su hareketi gibi özelliklerin değerlendirildiği bu görüntülemelerde NPSLE erken tanısı ve patolojik süreçlerin aydınlatılması ilerleyen süreçlerde hedeflenmektedir ancak yaygın kullanımları bulunmamaktadır[33].

Fonksiyonel MRG (fMRI), istirahatte ya da bilişsel görevler sırasında serebral kan akışındaki değişiklikleri ölçerek beyin fonksiyonu hakkında bilgi sağlayabilir. İstirahat halindeki fMRI kullanılarak beyin farklı bölgelerindeki nöronal aktivite, beyin ağlarının fonksiyonel bağlantılılığı incelenebilir. SLE hastalarında, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, birçok çalışmada birden fazla beyin ağında fonksiyonel bağlantılılıkta bozulmalar saptanmıştır [33], [37]. Bu değişiklikler genel SLE hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Objektif bilişsel bozulma ile de korele olmuştur[33] [37].

fMRI çalışmaları, SLE ile ilişkili bilişsel bozuklukların altında yatan nedenlerden biri olarak Bazal Mod Ağı (Default Mode Network, DMN) bozukluklarını tanımlamıştır. DMN, genellikle içsel düşünme, plan yapma ve kendini değerlendirme gibi süreçler sırasında aktiftir [33], [37]. Bilişsel görevler sırasında ise genellikle inaktif kalır. Sağlıklı bireylerde DMN ile diğer beyin ağları arasında istirahatte negatif fonksiyonel bağlantılılık mevcuttur [33], [37]. SLE hastalarında negatif bağlantılılık azalır. Bu durum, SLE hastalarının DMN disfonksiyonunu telafi etmek amacıyla diğer ağları devreye sokabileceğini düşündürmektedir [33], [37]. Yeni bir göreve dayalı fMRI çalışmasında SLE hastalarında sürdürülebilir dikkat bozulduğu ve DMN'nin bilişsel görev sırasında baskılanmasında azalma olduğu saptanmıştır [33], [37]. Birçok görev-temelli fMRI çalışması, SLE hastalarının normal bilişsel performansı sürdürmek için telafi edici nöral mekanizmaların kullandığını göstermiştir [33][37].

Dinamik kontrastlı MRG (DCE-MRI), kontrast maddenin beyin parankimine ekstrasvazyonunu ölçerek bireysel beyin vokal düzeyinde KBB geçirgenlik oranlarını tahmin eder. Bu yöntemin kullanıldığı bir çalışmada 65 SLE hastası ve 9 sağlıklı birey karşılaştırılmış, SLE'li bireylerde KBB sızıntı oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür [33], [37]. SLE hastalarının %25'inde yaygın KBB sızıntısı tespit edilmiştir. Bu bozukluk, düşük genel bilişsel skorlar ve bir ya da daha fazla bilişsel görevde bozulma ile ilişkilendirilmiştir [33], [37]. Ayrıca, yaygın KBB bozukluğu ile bilişsel bozulma ilişkisi, istirahat fMRI ile saptanan fonksiyonel bağlantılılık değişimleriyle ilişkili bulunmuştur[33][37].

Bu gelişmiş nörogörüntüleme modalitelerinin bazıları, NPSLE için umut verici biyobelirteçler olarak değerlendirilse de görüntüleme elde etme ve analiz yöntemlerindeki merkezler arası değişkenlik, bu ön sonuçların harici geçerliliğini sınırlamaktadır.

4.2.5. NPSLE’de Tedavi

NPSLE olayının tedavisi klinik tablonun şiddetine ve şüphelenilen etyopatogeneze bağlıdır. SLE hastasında yeni gelişen nöropsikiyatrik semptomlar varlığında sinir sistemi disfonksiyonunun derecesini belirlenmelidir. Progresyon ve tedavi yanıtını değerlendirebilmek için bir başlangıç değerlendirmesi yapılmalıdır.

SLE dışı katkıda bulunan faktörlerin belirlenmesi kritik önemdedir, çünkü nöropsikiyatrik olayın sadece SLE’ye mi, SLE dışı faktörlere mi, yoksa her ikisine birden mi atfedileceği tedavi yaklaşımını doğrudan etkiler.

NPSLE tutulumları çeşitli mekanizmalarla oluşan heterojen bir tablo olduğu için tedavide tutulum tiplerine yönelik çeşitli mekanizmalar hedef alınmıştır. İnflamatuvar yolakların baskılanması, antikoagülan tedavi, semptomatik tedavi ve takip, dirençli ve şiddetli vakalarda biyolojik ajanlar tedavi seçenekleridir.

Bir NPSLE olayı, altta yatan otoimmün inflamatuvar bir sürece atfedildiğinde, semptomatik tedaviye ek olarak immünsüpresif ilaçların da kullanımı gerekebilir. Şiddetli veya ilerleyici difüz NPSLE tabloları olan akut konfüzyonel durum, psikoz, demiyelinizan hastalık, aseptik menenjit ve periferik nöropatiler genellikle immünsüpresif tedavi ile müdahale edilmesi gereken tablolardır [33]. Yüksek doz kortikosteroidler, siklofosamid, azatioprin veya mikofenolat mofetil gibi immünsüpresif ajanlarla kombinasyonlar NPSLE tedavisinde bu tutulum tiplerinde kullanılmıştır [33]. NPSLE için randomize kontrollü çalışmalarda yalnızca oral prednizon ve intravenöz siklofosamid değerlendirilmiştir ve her iki ajan için de olumlu sonuçlar bildirilmiştir[33].

NPSLE tedavisinde biyolojik tedavilerin rolü, veri eksikliği nedeniyle belirsizliğini korumaktadır. Steroidlere yanıt vermeyen NPSLE olgularında yapılan gözlemsel çalışmalarda Rituksimab (tek başına ya da siklofosamid ile birlikte) kullanımı olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [33]. Belimumab ve Anifrolumab klinik çalışmalarından şiddetli NPSLE hastaları dışlanmıştır [33]. Hafif NPSLE tutulumu olan hastalar için belimumab çalışmalarında belirgin fayda gösterilememiştir[33].

SLE hastalarında görülen nöropsikiyatrik olayların büyük çoğunluğu zamanla iyileşir veya tamamen düzelir. SLE'nin erken evresinde gelişen NPSLE olayları, SLE'ye atfedilmeyen nöropsikiyatrik olaylara kıyasla daha iyi sonuçlarla ilişkilidir [33], [45]. Fokal SSS olayları, yaygın SSS veya PSS olaylarına kıyasla daha iyi prognoza sahiptir [33], [45]. Tüm nöropsikiyatrik olaylar, SLE kaynaklı olsun ya da olmasın yaşam kalitesinde azalma ile sonuçlanır. Özellikle yaygın SSS sendromları, fokal SSS olaylarına ve PSS sendromlarına kıyasla yaşam kalitesi üzerinde daha olumsuz etkilere neden olur[33], [45].

4.2.6. Sınıflandırılması ve Klinik Alt Tipleri

4.2.6.1. Santral Sinir Sistemi Tutulumu

İnme

SLE hastalarında inme riski normal popülasyona göre belirgin bir şekilde artış göstermektedir, iskemik inme en sık görülen tipidir. Patogenezde aPL, kardiyoembolik hadiseler, artmış ateroskleroz riski, mikroanjyopatiler, nadiren de SSS vaskülit gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir[46], [47].

Fokal nörolojik bulguları olan ve akut inme şüphesi olan SLE hastasında inme tanı ve yönetimi normal popülasyondan farklı değildir. Ekstremitelerde çoğunlukla tek taraflı ani güç kaybı, denge kaybı, afazi, dizatri, görme kaybı, ani bilinç değişiklikleri, şiddetli bulantı kusma ve ani başlangıçlı baş ağrısı gibi nörolojik bir hadiseyi düşündüren bulgular varlığında, nörolojik muayenede defisitler saptanması halinde görüntüleme planlanır. İlk tercih kontrastsız bilgisayarlı tomografi olup inmenin hemorajik olup olmadığı değerlendirilir. Erken iskemik değişiklikler 6 saatten önce BT'de görülemeyeceğinden hastanın iskemik hadiseler açısından değerlendirilmesi için Diffüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR-DWI) tercih edilmelidir. İskemik hadiselerin 30 dakikadan sonra tespitini sağlayabilir. İskemik hadiselerde tıkalı damarın lokalizasyonunun kesin tespiti için BT veya MR Anjiyografi önerilir. Aynı zamanda trombolitik, trombektomi kararında anjiyografide belirlenen lokalizasyon önemlidir. BT veya MRG ile perfüzyon görüntüleme penumbranın belirlenmesi açısından önemlidir.[48], [49], [50].

NPSLE ilişkili inme genellikle daha genç yaşlarda ortaya çıkar. Genellikle SLE tanısı ile eş zamanlı ya da hastalık tanısından sonra erken zamanlarda ortaya çıkar. Hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Uzun süreli SLE tanısı ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda SVO genellikle NPSLE ilişkili değildir, hastalık aktivitesi düşükken de gerçekleşebilir[46].

Ancak SLE'de SLE kaynaklı ve hastalıktan bağımsız diğer risk faktörlerinden kaynaklı çok çeşitli mekanizmalar iskemik inme patogeneğinde rol alır. Altta yatan nedenlere yönelik vaskülitik süreçlerin, aterosklerotik nedenlerin değerlendirilmesi açısından MR anjiyografi veya BT anjiyografi, kardiyolojik olayların değerlendirilmesi açısından EKG, ritim holter, ekokardiyografi, APS varlığı değerlendirilmesi açısından aPL düzeylerinin değerlendirilmesi ve kontrolünün görülmesi, diğer hiper koagülabilité nedenlerinin değerlendirilmesi önemlidir. Kardiyolojik olayların dışlanabilmesi için ilk basamak aritmi değerlendirilmesi açısından elektrokardiyogram (EKG), gereklilik halinde ritim holter görülmesidir, APS ya da SLE nedeni kapak hastalığı varlığının değerlendirilmesi için ekokardiyografi görülmesi önemlidir. Bu tetkikler ile hala tanı konamamış hastalar için BOS örnekleme, BOS'ta hücre sayımı, protein, glukoz ve elektrolit düzeyleri, kültür, trans özofageal ekokardiyografi (TEE), yine vaskülitik süreçlerin değerlendirilmesi açısından Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi (DSA) planlanabilir. Akut başlangıçlı kusma ve baş ağrısı varlığında, antikoagülan ilaç kullanımı da eşlik etmekte ise hemorajik inme olasılığı değerlendirilmelidir. Tam kan sayımı, trombosit sayısı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerlendirilmelidir. Ayrıcı tanı için oksijenizasyonun değerlendirilmesi, kan şekeri ölçümü, hastanın hemodinamisinin değerlendirilmesi, elektrolit düzeylerinin ve serum üre azotu, kreatinin düzeylerinin değerlendirilmesi, ilaç kullanım öyküsü, epilepsi öyküsü, travma öyküsü ilk aşamada değerlendirilmelidir. Transaminazlar ve kolestatik enzimleri, akut hepatik disfonksiyonun değerlendirilmesi açısından albümin, bilirubin düzeylerinin görülmesi, kan alkol seviyesi ve gereklilik halinde toksikoloji taraması, enfektif semptomların eşlik etmesi halinde kan ve BOS kültürü, hücre sayımı değerlendirilebilecek diğer testlerdendir [46], [48], [49], [51].

APS varlığı ile iskemik inme riski arasında güçlü bir ilişki mevcut olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Antifosfolipit Antikor Sendromu varlığı olmaksızın yüksek riskli aPL profili varlığı (en az 12 hafta ara ile iki veya daha fazla LA, çift ya da üçlü aPL pozitifliği) ile tromboz risk artışı olduğu öne sürülmektedir. 2248 kişilik bir çalışmada LA varlığının SLE hastalarında VTE riskini altı kat arttırdığını göstermiştir [52], [53], [54], [55], [56]. Bir başka kohort çalışmasında çift veya üçlü pozitif testin tek pozitifliğe kıyasla trombotik olay riskini

arttırdığı ortaya konmuştur [52], [53], [54], [55], [56]. aPL varlığı in situ arteriyel tromboz veya non bakteriyel trombotik endokardit zemininde kardiyak embolizm aracılı inmeye de neden olabilir. Obstetrik APS için tromboz riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [52], [53], [54], [55], [56].

Primer önlemenin rolü inme riskindeki artışa rağmen aPL pozitifliğinde dahi belirsizdir, güncel çalışmaların ışığında aPL varlığında tromboz öyküsü olmadıkça primer profilaksi önerilmemektedir [51], [54], [55]. Düşük yoğunluklu warfarin tedavisi de yüksek riskli APS ve obstetrik APS'si olan SLE hastalarında denenmiş, ancak VTE gelişimi için istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır[51], [54], [55].

Çoğu SLE hastalarında endike olan hidoksiklorokin trombotik olayları azaltabilse de inme insidansında belirgin bir azalma gösterilmemiştir. Ancak etyolojide SSS vaskülit gibi inflamatuvar patolojilerin olması halinde yüksek doz kortikosteroidler ve siklofosfamid gibi immünsüpresif ajanlar tedavide kullanılır [51], [54], [55].

İskemik inme tedavisinde inmenin yaygınlığı ve süresinin değerlendirilmesi önemlidir. Hastaların mekanik trombektomiye uygunluğunun değerlendirilmesi açısından difüzyon MR anjiyografisi ve MR perfüzyon ağırlıklı görüntüleme yapılması önerilir [48], [49]. Diffüzyon MRG'de pozitif ancak sıvı ile zayıflatılmış inversiyon kurtarma sekanslarında (FLAIR) negatif saptanan hastalarda inme ilk 4,5 saat içerisinde saptanırsa intravenöz trombolitik tedavi uygulanabilir [48], [49]. Mekanik trombektomi ise ilk 24 saat içerisinde uygundur[48], [49].

Akut trombozun ilk tedavisinde seçilmiş vakalarda Direkt Etkili Oral Antikoagülanları (DOAK) kullanımı önerilir. Yüksek riskli APS'nin olası olduğu vakalarda warfarin genelde ilk tercihtir. Yüksek riskli vakalar 12 hafta ara ile doğrulanmış Lupus Antikoagülanı pozitifliği, aCL ve aßGpI antikorları orta-yüksek titreli olmak üzere (>40 GPL/MPL) çift pozitif aPL varlığı, veya üçlü pozitif aPLvarlığı, eşlik eden romatizmal hastalık varlığı, obstetrik APS varlığı, arteriyel tromboz öyküsü varlığı ile tanımlanır [51], [52], [54], [55]. Akut VTE sonrası SLE'li hastalarda aPL varlığı yüksek riskli kabul edileceğinden warfarin kullanımı daha uygun görülmüştür, hedef INR 2-3 aralığında olmalıdır [51], [52], [54], [55]. Arteriyel tromboz ise daha yüksek INR hedefleri gerektirir, yüksek riskli hastalarda ömür boyu antikoagülasyon önerilir [51], [52], [54], [55]. Hastalarda triple aPL pozitifliği olması halinde tromboz açısından en yüksek risk grubu oldukları akıldan çıkarılmamalıdır [51], [52], [54], [55].

Nöbet

SLE hastalarında nöbet çoğu zaman NPSLE ile ilişkilendirilen bir NP hadisedir. Bazen altta yatan lupus aktivitesinden bağımsız olup sekonder enfeksiyöz nedenler, metabolik bozukluklar, ilaç yan etkileri gibi nedenlerin ekartasyonu gerekmektedir. SLE hastalarında nöbet sıklığı %6-51 arasında görülmektedir [57], [58]. Sıklıkla hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıktığı ortaya konulmuştur, bazı çalışmalara göre %60 nöbet vakası SLE tanısından sonraki ilk iki yıl içinde gözlenmiştir [57], [58]. Hastalarda tekrarlayan nöbet aktivitesi ve epilepsi tanısı düşük oranda %3-7 aralığında gösterilmiştir [57], [58]. Bazı çalışmalarda nöbet gelişimi yüksek mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili saptanmıştır [57], [58].

Görülen nöbet tipleri genellikle tonik-klonik jeneralize nöbetler olarak raporlanmıştır [57], [58]. Fokal nöbetler ve bilinç bozuklukları ile seyreden nöbetlerin de tanımlandığı vakalar mevcuttur, status epileptikus nadiren bildirilmiştir [57], [58].

Patogeneizde oto antikorlar, sitokin salınımı, vaskülit, tromboembolik olaylar, enfeksiyonlar ve immün kompleks birikimi SLE hastalarında nöbet aktivitesinden sorumlu tutulmuştur. Hastalarda otoantikorlar çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve Lupus Antikoagülanı, anti-nöronal antikorlar ve anti-ribozomal-P antikorları ile ilişki bazı çalışmalarda saptanmıştır [57], [58]. Serumda düşük kompleman seviyeleri ve yüksek anti ds-DNA antikor düzeyleri de nöbet riski ile ilişkilendirilmiştir [57], [58]. Yapılan görüntülemelerde MRG'de anlamlı düzeyde bozukluklar saptanmış olup görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde sıklıklar kortikal atrofi, beyaz cevherde non spesifik lezyonlar, iskemik değişiklikler saptanmıştır [57], [58]. İnflamatuar biyobelirteçler olan IL-6, TNF-alfa düzeyleri de nöbet geçiren hastalarda yüksek saptanmıştır [57], [58]. Nöbet gelişimi için anlamlı bağımsız risk faktörleri bazı çalışmalarda gösterilmiş olup bunlar psikoz ve baş ağrısı varlığı, Lupus antikoagülanı pozitifliği, ve düşük C3 seviyeleri olarak değerlendirilmiştir [57], [58].

Tanıda elektroensefalogram (EEG), beyin MRG ve laboratuvar testleri değerlendirilir. EEG genelde non konvülsif nöbetlerde tanıda yardımcı olmaktadır. MRG spesifik bir lezyon göstermemekle birlikte non spesifik bulgular sık görülmektedir [57], [58]. Anti-nöronal antikorlar, sitokin düzeyleri, anti-ribozomal-P düzeyleri, kompleman düzeyleri, anti ds-DNA düzeyleri, aPL düzeyleri değerlendirilir. Oto antikor pozitiflikleri, hastalık aktivitesi belirteçlerinde artış tanıyı desteklemektedir. Elektrolit düzeyleri, kan şekeri, oksijenizasyon, enfeksiyöz sebepler, diğer serebrovasküler olaylar sekonder sebeplerin ekartasyonu açısından önemlidir[57].

Nöbetli hastaların tedavisinde nöbet tipine göre anti epileptik tedavilerin düzenlenmesinin yanı sıra inflamatuvar sürecin kontrol altına alınması ile nöbetler kontrol altına alınabilmektedir [57], [58]. Hastalarda hastalık aktivasyonunu gösteren anti ds-DNA pozitifliği ve kompleman düşüklüğü olması hastalık aktivasyonunun kontrol altına alınmasının nöbet tekrarını azalttığı öngörülebilir [57], [58]. Yapılan çalışmalarda yüksek doz steroid tedavisi, rituksimab tedavisi ile nöbet tekrarının engellendiği gösterilmiştir[57].

Anti epileptiklerden valproat, karbamazepin, levatirasetam, fenitoin en sık kullanılan tedavilerdir. Yüksek doz glukokortikoidler, siklofosfamid, azatiopürin ve mikofenolat mofetil gibi immünsüpresif tedaviler nöbet aktivitesi SLE'ye bağlı düşünüldüğünde değerlendirilmelidir [57].

Akut Konfüzyonel Durum

Akut konfüzyonel durum sıklıkla hastalık aktivasyonu ile görülür. Sıklıkla şiddetli seyreder. Bilinç bulanıklığı, dikkat bozukluğu, yönelim defektleri, oryantasyon defektleri, hafıza ve algı defektleri, uyku uyanıklık döngüsünde bozukluklar gibi semptomlar ile prezente olur [45], [59]. Genellikle akut başlangıçlıdır, saatler-günler içinde prezente olup süreç içinde bilincin düzeldiği dalgalı bir seyir söz konusudur [45], [59]. Doğrudan Nöropsikiyatrik Lupus tutulumu olarak değerlendirilebilmesi için metabolik bozuklukların, ilaç yan etkilerinin, serebrovasküler olayların, enfeksiyonların, primer nörolojik hastalıkların ve diğer sekonder nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Genelde hastalık aktivasyonu ve aktif sistemik inflamasyon dönemlerinde diğer organ tutulumları ile birlikte görülür [45], [59]. ACR sınıflandırmasına göre belirgin lupus aktivasyonu olması gerekir ve sekonder sebeplerin ekartasyonunu önerilir [45], [59].

Farklı kohort çalışmalarında AKD'nin prevalansı, NPSLE vakalarının %3 ila %7'si arasında değişmektedir. Ancak bazı retrospektif çalışmalarda, hastaneye yatış sırasında gelişen konfüzyonun daha yüksek oranlarda (%10'a kadar) bildirildiği görülmektedir[45], [59].

Patogeneizde şüphelenilen faktörler diğer santral NPSLE tutulumları gibi oto antikorlar, sitokin salınımı, kan beyin bariyeri geçirgenliği artışı, beyin perfüzyon bozuklukları gibi mekanizmalardan şüphelenilmektedir. IL-6'nın merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmalarda BOS IL-6 düzeylerinde belirgin artış gösterilmiştir [45], [59]. Bu artışın sistemik IL-6 düzeylerinden bağımsız artarak nöroinflamasyonun lokal kaynağını işaret edebilir [45], [59]. IL-6'nın nöronal uyarılma kapasitesini arttırıp epilepsiye katkıda bulunabilir. Glial hücre

aktivasyonu ve kan-beyin bariyeri geçirgenliğinde artışın da patogeneizde önemi belirtilmiştir [45], [59]. Anti-ribozomal P antikoru nöropsikiyatrik lupus ile ilişkilendirilmiş olup psikoz, duygudurum bozuklukları ve bilinç değişikliklerinin patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir [45], [59]. Anti-NR2 (Anti NMDAR) antikorlarının da patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir [45], [59]. Vaskülitik süreçler gibi mikrovasküler hasarın da patogeneizde rol oynayabileceği düşünülmekte olup lupus vaskülit ve APS'nin da etyolojide rol alabileceği düşünülmektedir [45], [59].

Tanıda oryantasyon, dikkat, kısa süreli hafıza, bilişsel fonksiyonlar değerlendirilir. Enfeksiyon ve metabolik bozuklukları dışlamak amacıyla tam kan sayımı, elektrolitler, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kültürler değerlendirilmelidir. Menenjit ve ensefalit şüphesi mevcutsa BOS örnekleme yapılmalı, kültürler gönderilmelidir. Görüntüleme olarak MRG tercih edilip vaskülit, iskemik lezyonlar, yapısal anomaliler değerlendirilmelidir. Gadolinyumla kontrastlı MRG'de leptomeningeal kontrastlanma veya diffüz kortikal tutulum görülebilir [45], [59]. Fonksiyonel görüntülemelerde hipoperfüzyon saptanabilir. EEG non konvülsif status epileptikus dışlanması için kullanılmalıdır [45], [59].

BOŞ örneklemesinde gönderilebilmesi halinde IL-6 düzeylerinin gönderilmesi ve yüksekliğinin saptanması tanıyı destekleyicidir. BOS/serum albümin oranı kan beyin bariyerinin bütünlük göstergelerinden biri olup oran artışı bariyer bozukluğunu gösterir [45], [59].

Tanıda hastalık aktivasyonunun gösterilmesi için anti ds-DNA düzeyleri, kompleman düzeyleri, destekleyici anti-ribozomal P protein, anti-NR2 ve aPL varlığı değerlendirilmelidir [45], [59]. Oto antikorların duyarlılık ve özgüllükleri yeterli çalışma ile değerlendirilememiştir [45], [59].

Tedavide aktif sistemik inflamasyon ve nöropsikiyatrik belirtilerin baskılanması hedeflenir. Temel taşı yüksek doz glukokortikoid tedavisidir; pulse metil prednizolon 3-5 gün ve oral prednizon ile idame tedavisi ile hastaları çoğu 1-2 hafta içinde nörolojik iyileşme gösterir [45], [59]. Siklofosfamid dirençli vakalarda tedavide ilk tercih edilen ajanlardan biri olup ayda bir intravenöz uygulanır [45], [59]. Refrakter hastalarda rituksimab düşünülmelidir. Renal tutulumla birlikte seyreden vakalarda MMF düşünülebilir. Azatiyopürin daha hafif vakalarda düşünülebilir [45], [59].

Semptomatik antipsikotik tedavide haloperidol, risperidon gibi atipik antipsikotikler, benzodiazepinler kullanılır [45], [59].

Tedavi ile genelde belirgin iyileşme sağlanmakla birlikte yavaş iyileşme ve kalıcı kognitif bozukluklar görülebilir [45], [59]. Hastalarda hafıza bozuklukları, dikkat eksikliği, işleme hızında azalma, yönetici işlevlerde zayıflama kalıcı olabilir. Erken müdahale, uygun tedavi kalıcı defisitler için önemlidir. Tekrarlama riski hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması ile azaltılabilir. AKD daha yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir[45], [59].

Demyelinizan Sendromlar

NPSLE hastalarında demiyelinizan sendromlar, neden olabilecek Multipl Skleroz (MS) gibi primer nörolojik hastalıklarla örtüşen semptomlar gösterebilir, primer nöro lupus tutulumu olabileceği gibi eşlik eden diğer demiyelinizasyon yapan nörolojik hastalıklar etyolojide yer alabilir. SLE’li hastalarda bu örtüşme olması halinde dahi demiyelinizan sendromların sıklığı azdır [60], [61], [62]. Diğer NPSLE sendromları ile değerlendirildiğinde demiyelinizan sendromların sıklığının %0,3-2,7 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur [60], [61], [62].

Hastaların primer nörolojik hastalıklar ile örtüşmesi tanıyı zorlaştıran önemli bir durumdur. SLE’ye özgü hem de MS’e özgü olabilen transvers miyelit, optik nörit veya beyin sapı sendromları gibi nörolojik bulgular, bu iki hastalığın ayrımını klinik olarak karmaşık hale getirebilir, tedavi yönetimini zorlaştırabilir. MS’de de görülen MRG’de periventriküler ve jukstakortikal beyaz cevher lezyonları ile BOS’da saptanan oligoklonal bant pozitifliği, klasik bulgulardır [60], [61], [62]. Bu nedenle ayrımı yapılırken klinik bağlam, BOS’daki immün profil, sistemik diğer belirtiler, otoantikor varlığı değerlendirmeleri kritik öneme sahiptir. Bir çalışmada demiyelinizan sendromlu SLE hastalarında %100 ANA, %91 anti-dsDNA, %48 aPL, %27 oligoklonal bantlar saptanmıştır [60], [61], [62]. MS tanısında kullanılmakta olan McDonald kriterleri SLE’deki demiyelinizan tablolara uygulanabilir değildir [60], [61], [62].

Patogenezinde İnflamasyonun kan-beyin bariyeri geçirgenliğini bozması ile immün hücrelerin merkezi sinir sistemine girişi, aPL, vaskülopati ve trombotik olaylar kaynaklı iskemik demiyelinizasyon miyelopatide daha sık görülürken, otoimmüniteye bağlı beyaz cevher hasarı, anti-ribozomal P, anti-NMDAR gibi antikorların doğrudan toksisiteleri ve otoimmün sürecin demiyelinizan sendromlarda daha baskın olduğu düşünülmektedir [60], [61], [62].

2020-2022 arasında literatüre geçen 76 vakanın değerlendirilmesi sonucu en sık görülen demiyelinizan tablo transvers miyelit olarak saptanmıştır [60], [61], [62]. Optik nörit ve MS benzeri tablo da önemli oranlarda bildirilen diğer vakalar olmuştur. Hastaların aldığı tedaviler genellikle yüksek doz (pulse) metil prednizolon, şiddetli olgularda siklofosfamid, yanıt alınamayan olgularda plazmaferez ve daha yakın zamanlı olgularda rituksimab şeklinde olmuştur [60], [61], [62]. Hastaların klinik olarak ayrımının yapılamaması ve MS gibi tedavi edilmesi halinde kullanılabilecek beta interferon, glatiramer asetat gibi ajanlar SLE olgularında hastalık alevlenmesini tetikleyebileceği için tanıdan emin olunması şarttır [60], [61], [62].

Transvers miyelit en sık bildirilen form olup demiyelinizan sendromu olan hastaların %40'ında ortaya çıkmıştır [60], [61], [62]. Felç, duyu kaybı, sfinkter disfonksiyonları ile seyreden bir klinik tablodur. Tanısı için duyu, motor ya da otonom fonksiyonlarda bozulma, BOS'ta pleositoz ve inflamatuvar belirteçlerin görülmesi gereklidir [60], [61], [62]. Görüntülemelerde demiyelizan lezyonlar medulla spinalis beyaz cevherinde saptanabilir [60], [61], [62].

Prognozunun değerlendirilmesi için Amerikan Spinal Hasar Topluluğunun Bozukluk ölçeği (AIS) kullanılmaktadır. BOS'da glukoz düşüklüğü, AIS skoru A, B, C olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir. [60], [61], [62].

Tedavide pulse metil prednizolon, siklofosfamidin kullanımının faydasının kısıtlı olduğu gösterilmiştir [60], [61], [62]. Şiddetli seyredeceği öngörülen vakalarda rituksimab, plazmaferez, anti IL-6 ajanlar en kısa sürede önerilmektedir [60], [61], [62]. Hastalarda nüks görülme oranı yüksek olup %21-55'inde en az bir kez nüks görülmüştür. Nüks oranları ilk olayın görüldüğü ilk yılda daha yüksek olup 5 yıl içinde stabil hale gelir [60], [61], [62].

Optik nörit izole olarak görülebileceği gibi TM ile birliktelik de görülebilir. Klinik bulgular arasında görme keskinliğinde azalma (körlüğe ilerleyebilir), santral skotomlar, göz ağrısı bulunur. Demiyelinizan sendromlu hastaların %29'u kadarında görülür [60], [61], [62]. Kimi çalışmada aPL varlığı ile optik nörit sıklığının artabileceği iddia edilmiştir, bu hastalarda miyelopati daha olasıdır [60], [61], [62]. SLE bağlamında optik nörit, sıklıkla iskemiye bağlı demiyelinizasyon kaynaklı miyelopati ve aksonal nekroz sonucunda ortaya çıkar, APS varlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [31], [60], [61], [62]. Görme kaybının derecesi, nekrozun yaygınlığına bağlıdır. Demiyelinizan sendromlar sonucu ortaya çıkan optik nörit nispeten nadirdir. İzole Optik Nöritli SLE hastaları, sıklıkla yüksek doz kortikosteroidlerle tedavi edilir; bu genellikle üç gün boyunca intravenöz metilprednizolon verilerek başlatılır [31],

[60], [61], [62]. Son olarak, izole optik nörit ile aPL-APS arasındaki ilişki nedeniyle, aspirin ve warfarin gibi K vitamini antagonistleri birlikte kullanılabilir.[31], [60], [61], [62].

MS benzeri beyin lezyonları periventriküler ve jukstakortikal beyaz cevher lezyonları şeklinde tanımlanır. Hastaların %25'e yakınında görülür. Bu hastalarda da MS gibi BOS'ta oligoklonal bant artışı ve artmış IgG indeksi sık görülen bulgulardandır [60], [61], [62].

MS-SLE overlap sendromu, klinik ve radyolojik olarak MS kriterlerini karşılamakla birlikte sistemik SLE bulgularının da eşlik ettiği tablodur. Görüntülemelerde beyaz cevher lezyonları, oligoklonal bant düzeyi artışı SLE nedenli MS benzeri sendromlardan daha fazla görülür [60], [61], [62]. Bir çalışmada SLE kaynaklı demiyelinizan sendromlu (SLE-DS) hastalarda IgG indeksinin yüksek olma olasılığı ve BOS'ta pozitif oligoklonal bant görülme oranı anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır [60], [61], [62]. Daha spesifik olarak, hiçbir SLE-DS hastasında Tip II oligoklonal bant (saf intratekal immünoglobulin üretimini gösteren) pozitifliği saptanmamışken, SLE-MS örtüşmesi hastalarının çoğu bu tip bantlar için pozitif saptanmıştır [60], [61], [62]. Bu grupta beta interferon gibi MS tedavileri dikkatli şekilde kullanılmalıdır [60], [61], [62].

Beyin sapı demiyelinizasyonu, denge kaybı, baş dönmesi gibi semptomlar ile gider. Hastaların %6'sı kadarında görüldüğü gösterilmiştir [31].

Yaygın beyin tutulumunda kognitif disfonksiyonlar, motor defisit, konfüzyon ile seyreder [31].

Baş Ağrısı

SLE hastalarında baş ağrısı prevalansı %35-%50,6 aralığında görülmüştür [63], [64], [65]. Yaygın görülmesi ile birlikte, bu semptomun hastalığın bir parçası mı yoksa eşzamanlı başka bir durumdan mı kaynaklandığı tartışmalıdır. Baş ağrısı, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından 1999 yılında tanımlanan 19 nöropsikiyatrik lupus sendromundan biri olarak kabul edilmiştir. Sonraki çalışmalarda, baş ağrısının SLE'ye özgül olmadığı ve genel popülasyonda da yaygın olduğu öne sürülmüştür. SLE'li hastalarda sıklıkla migren tipi sonrasında gerilim tipi ve diğer tiplerde baş ağrıları görülür.[63], [64], [65]

Baş ağrısı, SLE hastalık aktivitesi ve nörogörüntüleme bulguları ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, baş ağrısı şikayeti olan SLE hastalarında nöropsikiyatrik tutulum olasılığı göz önünde

bulundurulmalıdır. Çeşitli çalışmalarda baş ağrısı ile çeşitli klinik durumların birlikteliğinin anlamlı sıklığı gösterilmiştir. Bunlar hastalık aktivitesi yüksekliği, aPL pozitiflikleri, MRG'de beyaz cevher hiperintensiteleridir [63], [64], [65]. Diğer nöropsikiyatrik hadiseler gibi başlangıç zamanının veya karakter değişiminin SLE başlangıç zamanına yakın olması, nöropsikiyatrik tutulumu destekleyen oto antikor pozitifliği varlığında baş ağrısının SLE'nin NP tutulumunun sonucu olabileceği düşünülmeli ve hastalık aktivasyonun kontrolü, semptomatik tedavi, dirençli vakalarda immünsüpresif tedavilerin revizyonu düşünülmelidir [63], [64], [65]. Ancak bu süreçte baş ağrısı sebebinin diğer lupus tutulumlarına sekonder ortaya çıkabileceği, aseptik menenjit, vaskülit, serebrovasküler olaylar gibi diğer NP olayların ve SLE tutulum tiplerinin sonucu olarak görülebileceği de çeşitli çalışmalarda ifade edilmiştir. Baş ağrısının sistemik hastalık aktivasyonu, nörogörüntüleme ve oto antikorlar ile ilişkili olmadığı da bazı çalışmaların sonucu olarak görülmüştür. [63], [64], [65].

Kognitif Disfonksiyon

SLE'li hastalarda kognitif disfonksiyon siktir. Bilişsel işlev bozukluklarının sıklığı NPSLE hastalarında yaklaşık %55 olarak görülmüştür [66], [67]. Bilişsel bozuklukların diğer NP tutulumları ile birlikte görülmesi siktir. [66]

Çeşitli kognitif fonksiyonların değerlendirildiği çalışmaların değerlendirildiği bir meta analiz görsel-motor koordinasyon, dikkat, yürütücü işlev, görsel öğrenme, bellek ile fonetik akıcılık bilişsel alanlarında, NPSLE hastalarının NPSLE olmayan SLE hastalarına kıyasla daha büyük bilişsel bozukluklar yaşadığını göstermektedir [66], [67], [68].

Kognitif fonksiyonlarda bozulmanın patogenezinin sitokin disregülasyonu, oto antikor üretimi (özellikle anti-nöronal antikorlar), KBB geçirgenliğinde artış, mikrogliya ve astrosit aktivasyonu, nöronal apoptoz ve sinaptik hasar mekanizmaları sorumlu tutulmuştur. Anti-NMDAR antikorları, hem insanlarda hem farelerde nöronal disfonksiyon ve hafıza bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir [66], [67], [68]. Lupus farelerinde, özellikle beyin dokusunda proinflamatuvar sitokinlerin arttığı saptanmıştır [66], [67]. Bilişsel Disfonksiyonu olan hastalarda IL-6, TNF, TNF-İlişkili Zayıf Apoptoz İndükleyici (TWEAK), C-X-C Motif Kemokin Ligandı 10 (CXCL10), Monosit Kemoatraktan Protein-1 (CCL2/MPL-1) biyomarkerlerinde artış görüldüğü gösterilmiştir [66], [67], [68]. KBB geçirgenliğinin artması ile, bu antikorların ve sitokinlerin merkezi sinir sistemine geçişi kolaylaşmakta, bu da nöronal toksisiteye neden olmaktadır. [66], [67], [69]

Kognitif disfonksiyon ile ilişkili olabilecek oto antikörler çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bunlardan en ilişkili görünen anti-NMDAR (NR2a/b) antikörleri, dikkat, uzamsal planlama, konum belleğinde azalmadan sorumlu tutulmuştur [[66], [67]. Anti-ribozomal P bellek bozuklukları, aPL görsel uzamsal algı ve dil/dikkat işlevlerinde azalmadan sorumlu tutulmuştur. [66], [67], [69]

Tanıda ACR nöropsikolojik test bataryası (ACR-NB), SLE hastalarında kognitif bozukluğu tanımlamada altın standart olmaya devam etmektedir [70]. Bilişsel işleme hızı, dikkat ve yürütücü işlevler, yeni öğrenme ve bellek ince motor işlevler (motor hızı/koordinasyon), görsel-algısal beceriler, akıcı konuşma bu test ile değerlendirilen alanlardır [70].

Ancak bu testin klinik kullanımı, zaman alıcı olması nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle SLE'de kognitif bozukluğu taramak amacıyla alternatif ölçüm yöntemleri araştırılmıştır[33]. Bu tarama yöntemlerinden biri, Otomatize Nöropsikiyatrik Değerlendirme Metriği (ANAM) adı verilen bilgisayar tabanlı, düşük maliyetli bir bilişsel verimlilik değerlendirme aracıdır. ANAM, ACR-NB'ye kıyasla daha kısa sürede uygulanabilen bir alternatiftir. Bu test, tekrarlanan uygulamalarda öğrenme etkisini en aza indirecek şekilde tasarlanmıştır [33]. Montreal Kognitif Değerlendirme (MoCA) da SLE'de kognitif bozukluk taraması amacıyla kullanıldığında SLE'ye özgü olarak hangi puan alt sınırının kognitif bozukluğu tanımlamada kullanılacağı belirsizdir [33]. Ayrıca, MoCA'nın ACR-NB'ye kıyasla özgünlüğü, etkilenen bilişsel işlev için ayırt ediciliği ve duyarlılığı düşüktür [33].

MRG, PET gibi görüntülemelerde bulgular genellikle hipokampus ve amigdalada azalmış kortikal hacim, beyaz cevher bütünlüğünde bozulma, temporal, oksipital loblarda, serebellumda, beyin sapında kan beyin bariyerinde geçirgenlik artışı şeklindedir [66], [68]. Frontal, temporal, parietal loblarda ve bazal gangliyonlarda metabolik aktivitede değişiklikler, hipokampal aktivitede azalma çalışmalarda edinilen diğer bulgulardır.[66], [68]

Hastaların altta yatan diğer nöropsikiyatrik kognitif disfonksiyon yapan NPSLE tutulumları, elektrolit bozuklukları, hipoksemi, SVO, enfektif nedenler açısından değerlendirilmesi gerekir. Hastalık aktivasyonu ile ilişkisinin değerlendirilmesi için literatürde yeterince veri yoktur.

Tedavide hastalarda bilişi iyileştirdiği gösterilmiş çok az farmakolojik ya da davranışsal müdahale mevcuttur. İmmünsüpresif tedavi genellikle yalnızca eşlik eden yaygın aktif SLE

varlığında endikedir; ancak retrospektif bir analiz, kümülatif azatiyoprin kullanımının bilişsel bozulma riskinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğunu öne sürmüştür [33]. NMDA reseptöründe glutamatın non-kompetitif inhibitörü olan memantin, bilişsel işlevlerde bir iyileşme sağlamamıştır [33]. Önceki fare çalışmalarında, merkezi etkili anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri kullanılarak mikrogial aktivasyonun SLE ile ilişkili bilişsel bozulma için potansiyel bir terapötik hedef olduğu önerilmiş ancak 300 SLE hastasını içeren retrospektif bir çalışma, merkezi etkili ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerlerine (ARB) yönelik kümülatif maruziyetin bilişsel bozulma üzerinde koruyucu bir etkisi olmadığını ortaya koymuştur [33]. Psiko-eğitsel grup müdahaleleri ile hafıza ve öz-yeterlikte mütevazı iyileşmeler bildirilmiştir; ancak bu müdahaleler SLE hastaları için yaygın olarak erişilebilir değildir [33].

Aseptik Menenjit

SLE'nin çok nadir ancak ciddi bir NPSLE tutulum tipidir. Görülme sıklığı % 1–2'den azdır. Şiddetli ve inatçı baş ağrısı, subfebril ya da yüksek ateş, ense sertliği, bulantı, kusma, fotofobi ve mental durum değişiklikleri gibi meningeal irritasyonu gösteren belirtileri mevcuttur [71]. Nadiren fokal defisitler gibi nörolojik bulgular olur[71].

Patogenezinde periferdeki inflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α , IFN- γ , VEGF) oto antikorların beyin dokusuna girmesine olanak tanır [71]. Anti-ribozomal P, anti-NR2 (NMDAR), anti-16/6 Id gibi antikorların, KBB zedelendiğinde meninks ve beyin dokusuna girip nörotoksisite yarattığı düşünülmektedir [71]. Meningeal inflamasyon sonucu aseptik menenjit tablosu ortaya çıkar. aPL, mikrodamar trombozu ve vasküler hasarlara yol açarak meningeal inflamasyona katkıda bulunabilir[71].

Tanısı BOS örnekleme, görüntüleme sonuçları ve SLE aktivasyonunun gösterilmesi ile konur. BOS'da hafif-orta düzey lökositoz ($<500\text{mm}^3$), hafif artmış ya da normal protein, hafif azalmış ya da normal glukoz, gram boyama ve moleküler/serolojik testlerde enfektif bir etken lehine bulgu olmaması tanıya yaklaştırır [71]. Görüntülemede non spesifik meningeal kontrastlanma, belirsiz sinyal artışları görülebilse de MRG genellikle normaldir [71]. Yüksek anti-dsDNA düzeyleri, kompleman düşüklükleri ve aPL pozitiflikleri hastalık aktivasyonu açısından dikkate alınmalıdır. BOS'ta Anti-NMDAR ya da ribozomal P antikorlarının pozitifliklerinin saptanması nadir görülse de tanı için oldukça yönlendiricidir[71].

Tedavisinde yüksek doz (pulse) kortikosteroidler ve diğer immünsüpresif ajanlar kullanılır [71]. Enfektif sebepler başta olmak üzere sekonder nedenlerin ekartasyonu sonrasında tedavi planı yapılmalıdır. Tüberküloz menenjit, Behçet menenjit, ilaç kaynaklı menenjit ayrıca tanıda düşünülmesi gereken diğer menenjit tipleridir. İlk basamak tedavi pulse metilprednizolondur, 3-5 gün süre ile verilir [71]. Sonrasında 1mg/kg oral prednizon ile devam edilir [71]. Klinik düzelme sağlandıktan sonra doz azaltımı planlanır. İkinci basamak tedavilerde IV siklofosamid düşünülebilir, dirençli vakalarda plazmaferez ve biyolojik ajanlar seçenektir [71]. Tedavi ile kliniğin 10 gün içinde gerilemesi beklenir, yanıt dramatiktir. Nadiren dirençlidir[71].

Miyelopatiler

Sistemik lupus eritematozus (SLE) ile ilişkili miyelit, Lupus Miyeliti (LM) olarak bilinir. LM, idiopatik transvers miyelite kıyasla yaklaşık bin kat daha fazla görülür. Longitudinal olarak yaygın transvers miyelit (LETM), üç veya daha fazla vertebral segmenti etkileyen bir formdur, en sık görülen miyelopatidir ve miyelopatinin bu alt tipiyle birlikte daha şiddetli klinik belirtiler gözlemlenir [31] [72]. Lupus miyeliti (LM) ani başlangıçlı ve hızlı ilerleyen bir nörolojik bozukluktur, acil tedavi gerektirir. Bir vaka serisinde, LM tanısı alan hastaların yaklaşık %50–100'ünün aPL pozitif olduğu bildirilmiştir, ancak antikoagülan tedavinin uzun dönem sonuçlara katkı sağladığına dair kanıt yetersizdir [31]Metin girmek için buraya tıklayın veya dokununuz. [72].

Longitudinal Yaygın Transvers Miyelit (LETM) ise, spinal kordda üçten fazla vertebral segmenti tutan bir TM formudur ve daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir. Çalışmalar, lupus miyeliti olan hastaların %71'inin LETM kriterlerini karşıladığını göstermiştir [31] [72].

Klinik akut/subakut paraparezi, seviye veren duyuusal kayıp, otonom bozulma, gri evher hasarına bağlı olarak arefleksi ve flaksidite (alt motor nöron bulguları), beyaz cevher tutulumunda ise artmış refleksler ve spastisite (üst motor nöron bulguları) şeklinde kendini gösterebilir [31] [72].

Patogeneizde mikrovasküler tutulum ve vaskülit yer alır, torakal segmentlerde daha küçük damarların olması nedeniyle burada daha sıktır [31] [72]. aPL varlığı mikro tromboz ve vasküler oklüzyon riskini artırır. Sitokin üretimi ve lokal inflamasyon nöroinflamatuvar süreci destekler [31] [72].

Anti-dsDNA, gri cevher tutulumu ile ilişkili saptanmıştır. Anti-Ro/SSA, beyaz cevher tutulumuyla ilgili saptanmıştır [31] [72]. Antifosfolipit antikorların vasküler trombozda rol oynadığı düşünülmektedir [31][72]. Anti-Aquaporin 4 varlığı, SLE ile eş zamanlı Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluklarını düşündürülebilir. Diğer otoimmün patogenezele ortaya çıkan demiyelinizan sendromlardan farklı olarak direkt oto antikorlar ve buna bağlı nörotoksisite ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır, patogenez genelde vasküler hasar üzerinden açıklanmaktadır [31], [72].

Bazı olgularda spinal kordun manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) normal olabilir; bu tür durumlara MRI negatif miyelit adı verilir ve tanı klinik ve BOS bulgularına dayanarak konur[72].

Tanıda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de longitudinal tutulum (>3 vertebra) yaygındır. T2/STIR'de yüksek sinyal özelliği gösteren, kontrast tutulumu değişken lezyonlar saptanır [31], [72]. BOS analizinde lökositoz (lenfositik pleositoz), protein artışı gözlenir, glukoz genellikle >30 mg/dl saptanır [31], [72]. Nöromiyelitis Optika Spektrumu Bozuklukları (NMOSD) dışlanmalıdır[31], [72].

Tedavi ilk basamakta pulse metilprednizolon ya da siklofosfamid verilir, takibinde prednizolon 1 mg/kg/gün oral verilip kademeli azaltılır [31], [72]. Refrakter vakalarda plazmaferez, IVIG, rituksimab düşünülebilir. İdamede azatioprin, mikofenolat, metotreksat gibi ajanlara ek düşük doz steroid ile devam edilir[31].

Hareket Bozuklukları

SLE' de SSS tutulumunun bir alt tipi olarak kore, ataksi, parkinsonizm gibi bildirilen hareket bozuklukları mevcuttur. Hastaların bir kısmında antifosfolipit antikorların varlığı gösterilmiştir ancak tanıda kullanılabilecek oto antikor ve diğer biyobelirteçler henüz ortaya konamamıştır.

•KORE

Tek veya iki taraflı, istemsiz, ani, kısa süreli, stereotipik olmayan hareketler ile karakterize hareket bozukluğudur. SLE hastalarında sıklığı %1 ve daha azdır, nadir görülen bir NPSLE'dir [73], [74]. Diğer nörolojik sendromlar ile birlikteliği sıktır [73], [74]. Koresi olan pek çok hastada aPL antikor pozitifliği gözlenir [73], [74]. SLE başlangıcı sonrasındaki ilk

yıllarda ortaya daha sık çıkar. 50 vakalılık bir seride kore hastalarının %55'inde bilateral görülmüştür. Vakaların %66'sında sadece tek bir kore atağı yaşanmıştır[73], [74].

Patogeneizde aPL antikorları Lupusa bağlı koreli hastalarda %92'ye kadar görülebilmektedir [73], [74]. Sinir sistemindeki β 2GPI hedef antijen olabilir. Sinir dokusunda bulunan bazı moleküller ve reseptörler (Heparan sülfat, Toll-benzeri reseptörler ve Apolipoprotein E reseptörü-2) anti- β 2GPI'yi bağlama potansiyeline sahiptir [73], [74]. Lupusa bağlı koresi olan dört hastanın serumundan izole edilen IgG'lerin, dopaminerjik özellik taşıyan nöronal hücrelere, sağlıklı birey ve 13 farklı nörolojik hastalığı olan bireylerin serumlarına göre daha yüksek afinitesi olduğunu gösterilmiştir [73], [74]. Anti-dsDNA antikorlarının bazı alt gruplarının NMDAR ile çapraz reaksiyon gösterdiği bulunmakla birlikte bu reseptör, glisin ve glutamata bağlanan NR1 ve NR2 (A, B, C, D tipleri) alt birimlerinin heteromerlerinden oluşur [73], [74]. NMDAR ensefalitli hastalar, esas olarak NR1 alt biriminin ekstrasellüler bölgesine bağlanan antikorlara sahiptir [73], [74]. Bu otoimmün bozuklukta, inhibitör GABAerjik nöronlardaki NMDA reseptörlerinin azalması sonucu eksitator yolların disinhibisyonu ve ekstrasellüler glutamat artışı ortaya çıkar; bu da davranışsal değişiklikler, diskineziler ve istemsiz hareketlerle kendini gösteren bir frontostriatal sendroma neden olur [73], [74]. Ancak SLE hastalarında görülen Anti-NMDA antikorları esas olarak NR2A ve NR2B alt birimlerine bağlanır ve diğer nedenlerden kaynaklı hareket bozuklukları ile bu NMDAR antikorları arasında ilişki bildirilmemiştir [73], [74]. SLE'ye bağlı kore vakalarının bazıları gebelik sırasında ortaya çıkmakta (Kore gravidarum) ve bu durumun östrojen gibi hormonlardaki fizyolojik değişikliklerden etkilendiği düşünülmektedir [73], [74]. Kore olgularının önemli bir kısmı doğurganlık çağındaki kadınlarda ortaya çıkmakta, bu da hormonların katkısını desteklemektedir [73], [74].

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) genellikle koreli SLE hastalarında normaldir. Ancak bazı hastalarda striatumda hiperintensite sinyalleri veya beyin iskemisine dair bulgular saptanabilir [73], [74]. Lezyonlar genellikle geçici, bilateral ve bazal gangliyonlarla sınırlıdır [73], [74]. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri, özellikle pozitroniyon emisyon tomografisi (PET) veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), bazal gangliyonlarda metabolik değişiklikleri ortaya koyabilmektedir [73], [74].

Hafif kore semptomları olan hastalarda tedavi genellikle gerekli değildir. Semptomatik hastalarda antidopaminerjik ajanlar (örneğin haloperidol veya risperidon) kullanılabilir. aPL antikoru pozitifliği olan hastalarda aspirin ve/veya antikoagülan tedavi önerilebilir [73], [74].

Kortikosteroid tedavisi, eşlik eden SLE aktivitesi yüksekse veya nöropsikiyatrik bulgularla birlikteyse tercih edilir [73], [74]. Şiddetli ya da tekrarlayan kore vakalarında immünsüpresif tedavi (örneğin siklofosfamid) veya plazmaferez gibi daha agresif tedavi seçenekleri düşünülebilir [73], [74].

•PARKİNSONİZM

SLE ile ilişkili parkinsonizmin başlangıç yaşı genellikle yaşamın üçüncü veya dördüncü on yılında olup, hastaların çoğu kadındır [74]. Klinik özellikler; rijidite, bradikinezi, istirahat tremoru ve yürüme bozukluklarını içerir [74]. Genellikle bilişsel bozukluk, deliryum, halüsinasyonlar, mutizm, psikoz, disfaji, baş ağrısı, nöbetler, hemiparezi ve Babinski belirtisi gibi nöropsikiyatrik bulgularla birlikte görülür [74]. Günümüzde tıbbi literatürde 30'dan fazla vaka yayınlanmıştır [74].

Patogeneizde hızla ilerleyen parkinsonizm ile seyreden bir SLE'li kadında anti-dopaminerjik antikörlerin (Anti-DA) varlığı rapor edilmiştir [74]. SLE ile ilişkili parkinsonizmi olan iki hastadan alınan serum IgG'nin dopaminerjik özelliklere sahip nöronlara bağlandığı gösterilmiştir[74].

MR görüntülemeleri, SLE ile ilişkili parkinsonizmi olan hastaların yaklaşık %50'sinde T2-ağırlıklı sekansta talamus ve bazal ganglionları içeren küçük hiperintens alanlar göstermiştir [74]. Bazal ganglionlardaki bölgesel serebral kan akımını değerlendirmek amacıyla yapılan SPECT taramalarında dört hastada hipoperfüzyon saptanmıştır [74]. Bu bulguları açıklamak için bazal ganglionlarda vasküler hasar hipotezi öne sürülmüştür [74].

Oral veya IV kortikosteroidler, kortikosteroidlerle birlikte azatioprin veya siklofosfamid kombinasyonu, antiparkinson ilaçları (çoğunlukla levodopa), kortikosteroidler ile antiparkinson ilaçlarının kombinasyonu (levodopa veya dopamin agonistleri) tedavi seçenekleridir[75]. Klinik yanıtlar oldukça değişkendir, tam iyileşme 7 gün ile 9 ay arasında rapor edilmiştir[74]

•ATAKSİ

Serebellar tutulum, SLE hastalarının %2'sinden azında görülmektedir [74], [75]. Hastaların çoğu yaşamlarının üçüncü veya dördüncü on yılındadır ve diğer SLE ile ilişkili hareket bozukluklarında olduğu gibi kadınlarda belirgin bir üstünlük vardır [74], [75].

Hastaların çoğunda serebellar semptomlar ani ya da subakut başlangıçlıdır. Klasik bir serebellar sendrom tablosu olan ekstremité veya gövde ataksisi, dizartri ve nistagmus tipik olarak bildirilmiştir [74], [75]. Ataksi, Miller-Fisher sendromunun bir parçası olarak da tanımlanmıştır veya periferik duyu nöropatisi ile ilişkili olabilir [74], [75].

Patogeneizde serebellumda vasküler hasar, bazı olgularda SLE ile ilişkili ataksinin nedeni olarak gösterilmiştir ve genellikle akut başlangıçlı ataksi ile kendini gösterir [74], [75]. Diğer bir hasta grubu ise genellikle daha yavaş başlangıçlı ataksi ile başvurur; bu grupta sıklıkla BOS'ta artmış IgG düzeyleri ve beyin görüntülemelerde serebellar atrofi bulunur [74], [75]. Bunların yanı sıra 47 yaşındaki bir kadında, altta yatan malignite olmaksızın, serebellar kortekste anti-purkinje hücre antikorları varlığı rapor edilmiştir [74], [75]. aPL antikor varlığı ile SLE hastalarında serebellar sendrom arasında korelasyon rapor edilmemiştir [74], [75].

MRG'de, serebellar atrofi veya beyin sapında, serebellumda ya da her ikisinde iskemik lezyonlar gösterilebilir [74], [75]. SPECT taramaları, bazı SLE ataksisi vakalarında serebellumda veya bazal gangliyonlarda artmış kan akımı göstermiştir [74], [75].

Bildirilmiş vakaların çoğuna yüksek doz kortikosteroidler, azatiopürin ve/veya aylık siklofosfamid uygulamaları ile tedavi uygulanmıştır [74], [75]. Serebellar iskemi saptanan ve aPL antikorları pozitif olan vakalarda oral antikoagülanlar faydalı görünmektedir. İntrakraniyal hipertansiyon ve amigdala herniasyonu riski olan olgularda dekompresif kraniektomi gerekebilir [74].

Atakside belirgin iyileşme, başlangıçtan sonraki 6–9 ay içinde görülmektedir. Serebellar sendromun ilk ataksik epizottan 12 yıl sonra tekrar ettiği vakalar bildirilmiştir [74], [75].

Duygudurum Bozuklukları ve Anksiyete Bozukluğu

SLE hastalarında depresyon ve anksiyete bozukluklarının görülme sıklığının genel popülasyona göre 2-4 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir [76], [77], [78]. Depresyon prevalansı SLE hastalarında çeşitli depresyon ölçeklerine göre ve çeşitli çalışmalara göre %2-91 arasında saptanmıştır [75], [76], [77]. NPSLE ilişkili depresyon sıklığı bir meta analize göre %11-39 arasında; anksiyete bozuklukları ise %40 ve üzerinde saptanmıştır [75], [76], [77]. Majör depresif bozukluk ise bir çalışmada Tanısal ve İstatistiksel Mental Hastalıklar Kılavuzu-IV (DSM-IV) ve Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10 (ICD-10) kriterlerine göre %24, Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası (HADS) ölçeği göre %8-38, Beck Depresyon

Envanterine göre (BDI) %39 oranlarında saptanmıştır [77], [78]. Çeşitli çalışmalara göre majör depresyon sıklığı SLE hastalarında yüksek heterojenite göstermektedir. Anksiyete bozukluklarının prevalansı DSM, ICD ve HADS skorlama sistemlerine göre değerlendirilen çeşitli çalışmalarda %4 ile 85 arasında değişmekte ve yüksek heterojeniteye sahip görülmektedir [79]. Depresyon ve anksiyete bozukluklarının ölçekleri olarak DSM-V, ICD-10, BDI, Hamilton Depresyon Ölçme Skalası (HAMD), HADS, Hamilton Anksiyete Ölçme Skalası (HAMA) gibi ölçekler ile değerlendirilen hastaların dahil edildiği çalışmalar çeşitli meta analizlerde incelenmiştir[79]. 1827 hastanın dahil edildiği bir çalışmada SLE hastalarında duygudurum bozuklukları hastaların %12,7'sinde saptanmıştır. Bunların %38,3'ü SLE ile ilişkilendirilmiştir [76].

Hastaların SLE aktivasyon belirteçleri ile belirgin bir korelasyonu saptanmamıştır, ancak diğer NPSLE tutulumları ile duygudurum bozuklukları ile korelasyon saptanmıştır[76], [79]. Eşzamanlı farklı bir NP olayları bulunan hastalarda ve Asya kökenli olmayan hastalarda risk artarken antidepresan kullanımının olmayıp immünsüpresif ilaç kullanımının olduğu hastalarda duygudurum bozukluğu riskinin azaldığı saptanmıştır [76], [79]. Duygudurum bozuklukları ile Lupus aktivasyon skorları olan SLE Hastalık Aktivasyon İndeksi ve SLICC Hastalık İndeksi (SLEDAI-2K, SDI skorları), Lupus oto antikorları, prednizon kullanımı (>20 mg/gün) arasında herhangi bir ilişki çoğu çalışmada saptanmamıştır [76], [79]. Bir başka çalışmaya göre yüksek depresyon skorlarına sahip olan hastalar ile hastalık süresinde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır[80].

Patogeneizde oto antikorlar aracılı doku hasarı ve nöronal hasar, nöroinflamasyon, kan beyin bariyeri geçirgenlik artışı, vasküler patolojiler birlikte işlemektedir. Sorumlu tutulan ve çeşitli çalışmalarda araştırılan oto antikorlar aCL, α 2GPI, anti-ribozomal P, anti-Sm antikorlarıdır[76], [81]. Bir çalışmada duygudurum bozukluğu grubundaki hastalarda aCL (%36,4) ve α 2GP1 (%27,3) pozitifliği daha yüksek saptanmıştır. Anti-dsDNA, anti-Sm ve anti-ribozomal P pozitifliğinin anlamlı fark göstermediği çeşitli çalışmalar mevcuttur[76], [81]. Bir meta analizde ise anti-ribozomal P antikorlarının anksiyete bozuklukları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir[76].

Anlamlı depresyon semptomları bildiren NPSLE hastalarının fonksiyonel görüntülemesinde, daha hafif depresyon semptomları olanlara kıyasla sol ön singulat korteks ve sağ precuneusta daha fazla hemodinamik gecikme görülür [76], [81]. Ayrıca bilateral medial frontal ve orbitofrontal kortekslerde daha fazla hemodinamik hareketlilik görülür [76], [81].

Konvansiyonel MRG'de lezyon varlığı veya sayısı ile herhangi bir psiko-duygusal değişken arasında korelasyon gözlenmemiştir [76], [81]. Ayrıca, NPSLE hastaları arasında anksiyete düzeyi, lateral orbitofrontal korteksin küresel bağlantı düzeylerinin görece daha düşük olması, dorsolateral prefrontal korteks (dlPFC) ile ventromedial prefrontal korteks (vmPFC) arasındaki bağlantının görece daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu bulguya paralel olarak, orbitofrontal kortekste işlevsel bozuklukların anksiyete bozuklukları ile ilişkili olduğu bulunmuştur [76], [81]. Dorsolateral ve ventromedial prefrontal kortekslerin altındaki normal görünümlü beyaz cevherdeki perfüzyon bozukluklarının, NPSLE hastalarında anksiyete semptomları ile güçlü şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar duygusal değerlendirme ve düzenleme ağlarının ana bileşenleri olarak kabul edilmekte olup çalışma belleğine katkıda bulundukları düşünülmektedir [76], [81]. Amigdalada görece olarak daha hızlı perfüzyon (hemodinamik hareketlilikte artış) ve dlPFC ile vmPFC'nin azalmış bağlantısı, şiddetli anksiyete yaşayan NPSLE hastalarında duygusal tepkisellik ile kontrol mekanizmaları arasındaki dengenin bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir [76], [81].

SLE ilişkili Duygudurum bozukluklarında Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI) ilk basamak tedavidir. Essitalopram, fluoksetin, paroksetin tedavilerinin etkinliği gösterilmiştir. Anksiyete bozukluklarının tedavisinde benzodiyazepin gibi anksiyolitikler de lüzum görülmesi halinde kullanılabilir [76], [81].

Psikoz

Psikozun SLE'deki insidansı %1.5-2.5 olarak gösterilmiştir [33]. Psikotik semptomların başlangıcı çoğunlukla ani ve şiddetli görülmektedir. Hastalarda psikozun büyük bir kısmı SLE tanısının ilk 3 yılında görülmektedir [33]. Sıklıkla hezeyanlar, halüsinasyonlar ve ajitasyon gibi semptomlarla karakterize saptanmıştır[82]. Görsel, işitsel halüsinasyonlar en sık alt tiplerdir [82]. Genç yaşta SLE tanısı almak, erkek cinsiyet ve Afrika kökenli olmak SLE psikozu ile daha sık görülen durumlar olarak tanımlanmıştır [33]. Hastalık aktivasyon skorları ile ilişkisinde literatürde farklı görüşler yer almaktadır[41] [33].

Benzer semptomlara sebep olabilecek diğer nedenlerin ekartasyonu için hastaların kan şekeri, oksijen saturasyonları, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi gerekir. SVO açısından kranial görüntüleme, ilaç toksikasyonu ve madde kullanımına bağlı nörolojik semptomlar açısından detaylı sorgulama sergilenmesi gerekir [41]. Ayrıcı tanıda ilk akla gelmesi gereken durum glukokortikoid kaynaklı psikoz olup glukokortikoid kullanım süresi ve dozunun değerlendirilmesi

gerekmektedir. Semptomlar genellikle kortikosteroid tedavisinin ilk altı haftasında, günde 40 mg ve üzeri prednizon ve eşdeğer dozlarda görülür [82] [33]. Subklinik nöbet aktivitesi ekartasyonu için EEG, enfektif durumların değerlendirilmesi açısından BOS örnekleme önerilir [41]. BOS örneklemesinde IgG indeks değerlendirilmesi ve oligoklonal bant değerlendirilmesi SSS inflamasyonunun kanıtlanması için kıymetlidir [41].

Patogeneizde oto antikorlar ile ilişkiler incelenmiş, hastaların anlamlı bir çoğunluğunda anti-ribozomal P antikoru ilişkili bulunmuştur [33]. Bu oto antikor çeşitli çalışmalar ile NPSLE ile ilişkili psikozda öne çıkan belirteç olarak raporlanmıştır.

Görüntülemelerde beyin MRG verisi sağlanan hastalarda non spesifik beyaz cevher değişiklikleri veya kortikal atrofi raporlanmıştır [41].

Agresif bir immünsüpresif tedavi ile tedavi başlangıcı önerilmektedir [41] [33]. Pulse glukokortikoidler, siklofosfamid, mikofenolat mofetil tedavide düşünülebilir [41] [33]. IVIG ve ritüksimab dirençli vakalarda akla gelmelidir. Semptomatik tedavide antipsikotikler düşünülmelidir [82]. Nüks oranı oldukça düşük saptanmıştır ve çoğu nüks SLE aktivitesinin genel artışıyla ilişkilendirilmiştir [33].

4.2.6.2. Periferik Sinir Sistemi Tutulumu

Prevalansı SLE hastalarında %7-13 arasında değişen periferik sinir sistemi tutulumunun en sık formları periferik polinöropatiler ve mononöropatidir [83] [33]. Periferik nöropatilerin büyük bir kısmı duysal ve motor nöropatileri birlikte ihtiva eder [33] [84]. ACR sınıflandırmasında yer almayan İnce Lif Nöropatisi ise daha sık rastlanan ve cilt biyopsisi yapılan hastaların %17 kadarında gösterilmiş olan bir periferik tutulum tipidir [83] [33] [84].

Tanıda klinik değerlendirme ve Elektromyografi (EMG) ile nöropatinin varlığı ve tipinin ortaya konması ile konur [83]. Şüphelenilen durumlarda küçük lif nöropatisi ayırıcı tanısı için cilt biyopsisi yapılması da önerilir. Sıkışma nöropatilerinden ayırım önemlidir. Nörojenik inflamasyon, sitokin aktivasyonu, duysal sinir uçlarından salgılanan immünmodulatorler, oto antikorların direkt nörotoksik etkisi patogeneizde sorumlu tutulan mekanizmalardır [83]. Nörojenik İnflamasyon Kalsitonin Gen İlişkili Peptit (CGRP), Substans P, Nitrik Oksit ve kemokinlerin salınımı sonucu vazodilatasyon, permeabilite artışı, bağışıklık hücrelerinin damar dışına çıkması ile sonuçlanır [83] [83]. Bağışıklık hücreleri tarafından salınan sitokinler ile

nosiseptörlerin uyarılması sonucunda nöropatik ağrı ortaya çıkabilir. Sitokin reseptörlerinin aktivasyonu ile de duyuşal ileti yolaklarında sinyal iletimi aktive olur. IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi proinflatuar sitokinlerin salınımı ile MAP kinazlar üzerinden membran uyarılabilirliğı artar [83] [84]. Sinir Büyüme Faktörü (NGF) ve Prostoglandin E2 (PGE2) duyuşal nöronların sensitizasyonunu arttırır, hiperaljeziye neden olur [84]. İnflatuar sitokin artışı ile anti-nöronal antikorların sinir hücrelerine ulaşımı kolaylaşır[83].

Ranvier düğümleri antijen yoğunluğu yüksek, kan sinir bariyeri zayıf noktalar oto immün saldırıya daha açık gözlenir. Myelin kılıftaki glikokonjugat ilişkili glikolipidlerin karbonhidrat dizileri, bazı mikroorganizmaların lipopolisakkarit fraksiyonları ile benzer dizilimler göstererek (Campylobacter jejuni, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae) ve immün hücre aktivasyonuna neden olarak aksonal ve demiyelinizan hasara neden olabilir [83]. Nöronal voltaj kapılı sodyum kanalları bu oto immün uyarım sonucu açılarak klinik semptomların görülmesine neden olur. Anti-gangliyozid antikorları santral sinir sistemi tutulumuna göre periferik sinir sistemi tutulumunda daha sık saptanır (prevalans %15-24) [83]. Monoasidogangliyozidler (GM1, GM2, GD1a) hedef antijenik yapılar olarak görülür [84].

Bazı çalışmalara göre rutin olarak değerlendirilen oto antikorlardan anti-ribozomal-P pozitifliğı kraniyal sinir sistemi tutulumu ile anlamlı bir birliktelik gösterir. Anti ds-DNA antikorları da kraniyal nöropatiler için benzer özellikler gösterir [83]. Diğer oto antikorlar, kompleman düşüklükleri ile periferik sinir sistemi tutulumu arasında belirgin bir birliktelik gösterilmemiştir [83].

Periferik Sinir Sistemi tutulumu olan hastalarda histopatolojik çalışmalarda perivasküler mononükleer hücre veya T lenfosit infiltrasyonları gösterilmiştir [84]. Vaskülitik nöropatilerde ise iskemik ve inflamatuvar hasar gösterilmiştir [83]. Kronik aksonal dejenerasyon, sinir lifi yoğunluklarında azalma, demiyelinizasyon, inflamatuvar değişiklikler, immün kompleks birikimi ve damar duvarında kalınlaşma ile intimal değişiklikler gibi histopatolojik bulgular SLE hastalarında periferik tutulumu olan hastalarda görülen bulgulardır [83].

SLE dışı etyolojilerden kaynaklanan periferik sinir sistemi tutulumlarının ayırıcı, patojenik mekanizmaların ve tedavinin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir. Enfeksiyöz ve metabolik nedenlerden kaynaklı PSS tutulumu SLE hastalarında görülen PSS tutulumunun neredeyse üçte birinde mevcuttur.

Mononöritis Multipleks

SLE ile ilişkilendirilen en sık PSS tutulum türlerinden biri mononöritis multipleks olup SLE için özgün bir tutulum tipi olarak kabul edilmektedir. Daha ileri hastalık başlangıç yaşı, daha yüksek hastalık aktivasyon indeksleri risk faktörleridir [83]. Tekli mononöropati ya da mononöropati multipleks, kompresyonsuz mononöropati ya da vaskülitik mononöropati olarak da düşünülebilir. Radyal sinir tutulumu ile bilek düşmesi, siyatik sinir tutulumu ile ayak düşmesi görülebilecek belirtiler arasındadır. Tanıda EMG'de fokal ya da multifokal tutulum paterni izlenir. Vaskülitik hasar vasa nervorum tutulumu ile görülür [83]. Sinir liflerinde lökositoklastik vaskülit sonrası Wallerian dejenerasyona neden olan iskemik enfarktüs takip eder [83]. Hastalarda endonöral immün kompleks birikimi, demiyelinizan süreç ve aksonal hasar gösterilmiştir [83]. aPL ve kriyoglobulinemi ile sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [83]. Tedavide sistemik glukokortikoidler, intravenöz siklofosfamid düşünülebilir. Dirençli hastalarda ritüksimab, IVIG, azatiyopürin, mikofenolat mofetil ve plazma değişimi tedavi seçenekleridir [83].

Polinöropatiler

Polinöropatiler büyük lif nöropatileri aksonal ve demiyelinizan nöropatiler olarak sınıflandırılır [83]. Fonksiyonel olarak sensöriyal, motor, sensörimotor olarak üç gruba ayrılır. Trunkal sinir tutulumu şekline göre polinöropati, multinöropati, ve mononöropatiler olarak ayrılırlar. Polinöropatiler PSS tutulumunun en sık formudur [84] [83]. Duyusal bozukluk, atrofi gelişimi, kronik ağrı ile sonuçlanabilir [84]. Kas gücü kaybı ilerleyen süreçlerde ortaya çıkar. Sıklıkla alt ekstremitelerde ortaya çıkması nedeniyle ayak parmaklarının ekstansör kasları, ayak bileği dorsifleksiyonu güç kaybeder. En yaygın simetrik aksonal sensöriyal ya da sensörimotor nöropati olarak ortaya çıkar [84]. Aksonal formlarda genellikle çorap-eldiven şeklinde periferik tutulum paterni görülerek proksimale ilerleme daha yavaş olur [83]. Tanı klinik semptomlar, detaylı kas gücü ve duyusal sinir muayenesi sonrasında sinir ileti çalışmaları ve EMG ile konur [83]. Ayrıcı tanıda metabolik nedenler dışlanmalıdır. Trisiklik antidepresanlar, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, gabapentin ve pregabalin tedavide öncelikli tercih edilir [83]. Dirençli vakalarda glukokortikoidler, karbamazepin düşünülmelidir. Şiddetli-orta vakalarda azatiyopürin, mikofenolat mofetil gibi immünsüpresif tedaviler düşünülebilir [83]. Seçilmiş şiddetli ve dirençli vakalara siklofosfamid, IVIG, plazma değişimi ve ritüksimab tedavileri saklanmalıdır [83].

Kraniyal Nöropatiler

Optik nöropati SLE de tanımlanan en yaygın nöropati olup SSS tutulumunun demiyelinizan sendromlar kısmında ele alınmıştır. Olfaktör sinir nöropatisi de SSS tutulumu olarak değerlendirilir [83]. Bunun dışında PSS tutulumunun bir parçası olup en sık tutulan sinirler sırası ile vestibülokohlear, okülomotor sinirler, trigeminal sinir, fasiyal sinir şeklindedir [83]. Kranial sinir tutulumu prevalansı SLE hastalarında %2,2 olarak bildirilmiştir [83]. Ayrıcı tanıda nörosarkoidoz, myastenia gravis, kafa tabanı patolojiler, serebrovasküler hadiseler, Lyme hastalığı gibi hastalıklar düşünülmelidir. Tanı kranial sinir muayenesi ve EMG ile konduktan sonra görüntüleme planlanmalı, elektrolit düzeyleri, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının değerlendirmeleri yapılmalıdır. aPL ilişkili mikrotrombotik vaskülopati patogeneze sorumlu tutulmaktadır [83]. Vestibülokohlear sinir tutulumu en sık sensörimotor işitme bozuklukları şeklinde ortaya çıkar, eşlik eden vertigo ve tinnitus görülebilir [83]. Okülomotor sinir tutulumunda diplopi, pupil çapı değişiklikleri, bulantı, kusma görülebilir. Tedavide glukokortikoid tedavisi kilogram başına 1mg/gün olacak şekilde başlanır [83]. Dirençli hastalarda siklofosamid ile kombine edilebilir [83]. Relaps sıklığı nedeniyle idame tedavi planlanmalıdır [83]. aPL pozitifliği varlığında antikoagülan tedavi düşünülebilir.

Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati

Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati (AIDP) ya da Guillain-Barré sendromu (GBS), omurilik kökleri, periferik sinirler ve zaman zaman kranial sinirleri etkileyen akut, inflamatuvar ve demiyelinizan bir sendromdur. SLE hastalarında GBS prevalansı %0,6-1,7 arasındadır [83]. Tek fazlı, hızlı ilerleyen, bir aydan daha az sürede gelişen, genellikle asenden ilerleyen bir tablodur. Miller-Fisher sendromu, oftalmopleji, ataksi ve arefleksi üçlüsü ile karakterize GBS'nin bir varyantıdır ve SLE ile ilişkilendirilen vakalar mevcuttur [83]. Patogenezinde hücrel ve humoral bağışıklık birlikte sorumlu tutulur. Miyelin bileşenlerine karşı gelişen oto antikorlar, Tip 1 interferon üretimi, defektif otofaji patogeneze sorumlu tutulmaktadır [83]. Tanı koyulması için sinir iletim bloğu, iletim hızında yavaşlama, distal latansın uzması gibi elektrofizyolojik bulgular görülmelidir [83]. Tedavide ilk yaklaşım IVIG ve plazmaferez uygulamalarıdır [83]. Hızlı ilerleyen ve vital bulguları etkileyen formlarda kardiyorespiratuvar destek sağlanması hayatiidir.

Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülönöropati (CIDP)

CIDP, immün aracılı, süre bağımsız seyreden bir nöropatidir, SLE'ye bağlı CIDP prevalansı 100.000'de 1–7 olarak görülmüştür [83]. Genelde semptomları sekiz hafta ve daha üzeri sürede ortaya çıkar. CIDP, progresif, simetrik veya asimetrik demiyelinizan polinöropati ile karakterizedir; bazı vakalarda aksonal varyantlar da görülebilir [83]. Beyin omurilik sıvısında (BOS) albümin-sitolojik dissosiyasyon tipiktir. Enfeksiyonlar, lenfoma, diyabet, organ nakilleri, kalıtsal patolojiler, nefrotik sendrom SLE dışındaki CIDP nedenleridir. Patogeneizde ranvier düğümlerinde yer alan bir protein olan nörofaskin proteini potansiyel bir antijenik hedef olarak suçlanmaktadır [83]. Segmental demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon, Schwann hücre proliferasyonu sonucu soğan zarı oluşumları, endonörial makrofajlar patogeneizde sorumlu tutulan diğer faktörlerdir [83]. Tanıda sinir ileti çalışmaları, spinal MRG, BOS incelemesi ve gereklilik halinde sinir biyopsisi değerlendirilir. Tedavide glukokortikoidler, IVIG ve plazmaferez düşünülmelidir [83]. Birinci basamak tedavi IVIG olup dirençli olgular plazmaferez ve glukokortikoidler denenebilir [83].

Küçük Lif Nöropatisi

Küçük Lif Nöropatisi sıklıkla ağrı ve yanma hissi ile prezente olur. Periferik NPSLE alt tipi şeklinde tanımlanmış olmamasına karşın SLE'de bildirilen vakalar mevcuttur [83]. Çok sayı ve heterojenitede nedenle ortaya çıkabilir. Geniş lif tutulumu ve otonom sinir sistemi disfonksiyonuna dair bulgular sorgulanmalıdır. Atrofi, kuruluk, çevre deride ödem gibi otonom bulgular değerlendirilmelidir. Tanıda Kantitatif Duyusal Testler (QST) kullanılır [83]. Miyelinsiz ve ince miyelinli sinirler değerlendirilir. Duyusal kaybın santral ya da periferik olup olmadığı değerlendirilir. Deri biyopsisi ile intraepidermal sinir lifi yoğunluğu değerlendirilir [83]. Epidermise giren lif sayısında azalma, lif yapısında bozulma ve aksonal şişme saptanabilir [83]. Sinir yüzeyinde özgül immünoglobulin birikimi ve anti-sulfatid antikolları, dermal vasküler endotelin aktivasyonu, sinirlerde apoptoz ya da hassasiyet artışı, proinflamatuvar sitokin aracılı hasar ve mikroglial aktivasyon, anti-DRG antikolları, DRG nükleus/apoptoz bozuklukları ve anti-nöronal T hücrelerin artmış aktivitesi patogeneizde rapor edilmiştir [83]. MRG de ganglionlarda boyut artışı, T2-sinyal artışı, Gadolinyum tutulumunda artış gibi patolojik değişiklikler tanımlamıştır [83]. Tedavide antidepresanlar (ör. amitriptilin, duloksetin), gabapentin, pregabalin, topikal anestezikler ve analjezikler kullanılmaktadır [83].

Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu

Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu prevalansı farklı çalışmalarda tüm SLE hastaları içinde %6 ila %93 arasında değişen oranlar bildirilmiştir [83]. Otonomik disfonksiyon semptomlarının özgül olmaması ve değişkenlik göstermesi, ayrıca klinik pratikte tespit etmeye yönelik testlerin rutin olarak kullanılmaması heterojeniteyi açıklar. Otonomik disfonksiyon tanı kriterleri, British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) endeksindeki sözlük tanımları ve 1999 ACR sınıflandırması tarafından tanımlanmıştır [83]. Otonom nöropatiler, genellikle semptomatik özgül tedavi gerektirir. Eğer otonom nöropatinin altında otoimmün bir neden saptanır veya güçlü bir şekilde şüphelenilirse, IVIG, Plazmaferez, oral immünsupresifler gibi immünomodülatör tedavi düşünülebilir [83].

Myastenia Gravis

SLE’de Myastenia Gravis (MG) birlikteliği nadirdir. MG’nin SLE’deki prevalansı %1.3 civarındadır; bu oran, genel popülasyondaki %0.02’lik MG prevalansından belirgin derecede yüksektir [83]. MG tedavisinde hem semptomatik tedavi hem de immünoterapi gereklidir. İlk basamak tedavi sistemik kortikosteroidler ve azatioprin; ikinci basamakta siklosporin, metotreksat, mikofenolat mofetil, takrolimus düşünülebilir [83]. Ağır ve dirençli olgularda rituksimab, ekulizumab, siklofosfamid, ayrıca IVIG ve plazmaferez düşünülebilir, myastenik krizlerin önlenmesi ve tedavisinde kullanılabilirler [83]. SLE hastalarında MG için kullanılan hidroksiklorokin genellikle güvenli kabul edilse de bu konudaki veriler çelişkilidir [83].

Pleksopati

Pleksopatiler, brakiyal veya lumbosakral pleksus dağılım bölgelerinde semptom ve bulgularla kendini gösterir. SLE ile sinir pleksusu hasarı arasındaki ilişki hâlâ daha fazla doğrulamaya ihtiyaç duymaktadır, çünkü bu konuyla ilgili literatürde sadece birkaç vaka bildirimi mevcuttur [83].

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Tasarımı ve Amacı

Bu araştırma NPSLE hastalarında tutulum tipleri ve laboratuvar bulgularının (aPL, nükleer ve sitoplazmik antijenlere karşı oto antikorlar olan anti-ribozomal P, anti-dsDNA, anti-histon, anti-Sm, anti-U1-RNP, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB alt tipleri, kompleman komponentleri C3 ve C4 düzeyleri) ilişkisini incelemeyi ve nöropsikiyatrik tutulumu olmayan SLE hastaları ile karşılaştırılmasını hedeflemiştir. 1 Ocak 2010- 1 Aralık 2024 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalına başvuruları inceleyen tek merkezli retrospektif bir çalışmadır.

5.2. Hasta Popülasyonu, Değişkenler ve İzlem Parametreleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalında 01 Ocak 2010-01.12.2024 tarihleri arasında takip edilen SLE tanılı 18 yaş üzeri hastalar dahil edilmiştir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji ve Biyokimya Laboratuvarlarında hastalara ait Immunblot yöntemiyle nükleer antijenlere karşı oto antikor alt tipleri, ELISA yöntemi ile anti fosfolipit antikorlar olan aCL IgG/IgM, a β 2GPI IgG/IgA/IgM varlığı, fonksiyonel koagülasyon testi ile Lupus antikoagülanı varlığı, nefelometri ile kompleman komponent C3 ve C4 düzeyleri ölçümleri değerlendirilmiştir. Hastalık aktivasyonunun bir göstergesi olarak NPSLE tutulumu ile eş zamanlı kompleman düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastaların aPL düzeyleri değerlendirilirken en az 12 hafta ara ile sebat ettiği doğrulanmış bir aPL antikorun orta-yüksek düzey varlığında aPL pozitif kabul edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1) 18 yaşını geçkin olmak

2) ACR/EULAR 2019 Sistemik Lupus Eritematozus sınıflandırma kriterlerini karşılayan hastalar olmak

3) İncelenecek laboratuvar parametrelerinin görülmüş olması ve sistemde Immunblot, aPL, C3 ve C4 verilerinin bulunması

4) Dahil edilecek Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus Hastaların ACR 1999 tanımlarına uygun olması, İtalyan Romatoloji Derneğinin getirdiği puanlama sisteminde 7 ve üzeri puan alması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri;

1) 18 yaşından küçük olması

2) İncelenecek laboratuvar parametrelerinin sistemdeki verilerine ulaşılamaması

3) ACR/EULAR 2019 Sistemik Lupus Eritematozus sınıflandırma kriterlerine uygun olmayan hastalar,

4) Ek romatolojik hastalığı olan hastalar

5) Dahil edilecek hastaların nöropsikiyatrik bulgularını açıklayacak ek komorbid durumlarının bulunması olarak belirlenmiştir.

5.3. Veri Toplama

Hastaların demografik verileri, diğer ek hastalıkları, klinik tutulumları oto antikor pozitiflikleri ve diğer laboratuvar bulguları, kullandıkları tedaviler ve tedavi süreleri, hastane bilgi sisteminden alınmıştır. Nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalar 1999 ACR, 2012 SLICC ve İtalyan Romatoloji Derneğinin getirdiği (Bortoluzzi et al.) sınıflandırmalara uygun olarak tutulum alt tiplerine göre kategorize edilmiştir.

Çeşitli nedenlerle çekilmiş kraniyal MRG'leri sistemde olan hastaların kraniyal Manyetik Rezonans Görüntülemeleri (MRG) incelenmiş, literatürde NPSLE tutulumunun non spesifik ve en sık bulgusu olarak değerlendirilen beyaz cevher hiperintens lezyonlarının varlığı ve yokluğunda oto antikörler, kompleman düzeyleri karşılaştırılmıştır. Tutulum tipleri ile MRG'lerinde non spesifik subkortikal hipertintens lezyon varlığı birlikteliği değerlendirilmiştir.

Psikoz alt grubuna psikiyatri uzmanı tarafınca DSM V ve diğer kriterler ile değerlendirilmiş, eşlik eden steroid öyküsü olmayan hastalar dahil edilmiştir. Duygudurum bozuklukları alt gruplarına fakültemiz Psikiyatri Anabilim Dalı tarafınca DSM V kriterlerine göre değerlendirilen ve orta ileri düzey puan alan hastalar dahil edilmiştir. Akut konfüzyonel durum alt grubuna altta yatan sekonder sebeplerin ekartasyonu laboratuvar ve görüntüleme testleri ile yapılan hastalar dahil edilmiş, elektrolit düzeyleri, kraniyal görüntülemeleri, enfektif süreçler açısından kültürleri, eşlik eden psikiyatrik bozukluk olup olmadığı değerlendirilmiş, bazal bilinç düzeyi yakınları veya takip eden doktor tarafından bilinen hastalar dahil edilmiştir. Delirium Değerlendirme Metod (Confusion Assesment Method-CAM) Skalası ve Yoğun Bakım Ünitesi Delirium Değerlendirme Listesi (Intensive Care Delirium Screening Checklist-ICDSC) değerlendirmede kullanılmıştır. Kognitif Bozukluk İçin MoCA taramada kullanılmış, kesin tanı psikiyatrik nedenlerin ekartasyonu sonrası ACR-NB ile değerlendirilerek konmuştur. Demiyelinizan sendrom alt grubu için tanı görüntüleme ve nörolojik bulgular ışığında nöroloji konsültasyonu ile desteklenmiştir. Duyusal ve motor nöropati tanılarının doğrulanması için EMG yapılmıştır. SVO tanısı Difüzyon MRG ile konmuştur. Nöbet tanısı EEG, doktor tanıklığı ve nöbet anında görüntü kayıtlarından biri ile doğrulanmıştır. Aseptik menenjit tanısı için BOS örnekleme yapılmış ve uygun sonuçlanmış olan hastalar dahil edilmiştir.

Hastaların Lupus seyri sırasındaki APS varlığı, diğer organ tutulumları ile eşlik eden NPSLE sıklığı değerlendirilmiştir.

5.4. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 27 paket programında yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri)

incelenmiştir[85]. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verilmiştir [85]. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için Student's T-Testi veya One-Way ANOVA, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis Testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanılmıştır [85]. $P<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir [85].

5.5. Etik Standartlar

Bu tek merkezli retrospektif çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan, 02.05.2025 tarihli 2025000318-1(2025-318) numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamızda Helsinki Bildirgesi etik kurallarına riayet edilmiştir.

6. BULGULAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalında 01 Ocak 2010-01.12.2024 tarihleri arasında takip edilen SLE tanılı 18 yaş üzeri 433 hasta dahil edilmiştir. Bunlardan antinükleer antikor, aPL alt tipleri, kompleman düzeylerinin hiçbirisi sistemde görülmeyen hastalar, diğer romatizmal hastalıkların eşlik ettiği, nörolojik hadiselerin başka nedenler ile açıklanabildiği hastalar dışlanmıştır. Geriye 293 SLE hastası kalmıştır. Nörolojik tutulumu olan 86 hasta saptanmıştır. Dahil edilen hastaların 34'ü erkek 259'u kadındır. NPSLE hastalarının 10'u erkek 76'sı kadındır.

Hastaların nörolojik tutulum alt tiplerine göre dağılımı Tablo 6.1'de gösterilmiştir. Bütün hastaların %29,6'sında nörolojik tutulum saptanmıştır. Bunların 74'ü SSS, %12'si PSS tutulumudur. SSS tutulumu olanların 12'sinde nöbet, 4'ünde psikoz, 3'ünde akut konfüzyonel durum, 17'sinde SVO, 7'sinde demiyelinizan sendrom, 10'unda kognitif bozukluk, 1'inde hareket bozukluğu, 16'sında baş ağrısı, 4'ünde majör depresyon saptanmıştır. Hastaların 12'sinde PSS tutulumu saptanmıştır. Bunların 1 tanesi Akut Asenden Demiyelinizan Poliradikülopati, 1'inde otonom nöropati, 1 tanesi mononöropati ve 9 tanesi polinöropatidir.

Nörolojik tutulumu olan hastaların özellikleri Tablo 6.1'de gösterilmiştir.

Tablo 6.1. NP tutulumu olan hastaların tutulum tiplerine göre dağılımları

Santral Sinir Sistemi: 74 (%86)	Periferik Sinir Sistemi: 12 (%14)
Nöbet: 12 (%14) Psikoz 4 (%4,7) Akut Konfüzyonel Durum 3 (%3,5) SVO 17 (%19,8) Demiyelinizan Sendromlar 7 (%8,1) Hareket bozukluğu 1 (%1,2) Kognitif Bozukluklar 10 (%11,6) Major Depresyon 4 (%4,7) Baş ağrısı 16 (%18,6)	Polinöropati 9 (%10,5) Akut Asenden Demiyelinizan Poliradikülopati 1(%1,2) Mononöritis Multipleks 1 (%1,2) Otonom nöropati 1 (%1,2)
Toplam:86	

Dahil edilen bütün hastaların 147'sine Beyin MRG tetkiki yapılmıştır. Bu hastaların %66'sında NPSLE'nin en yaygın bulgusu olan subkortikal hiperintens lezyon bulguları mevcuttur. Tablo 6.2'de Nörolojik görüntüleme bulgusu olan NPSLE olmayan SLE

hastalarında ve NPSLE hastalarında görülen nörolojik tutulum alt tiplerinin dağılımı değerlendirilmiştir.

Tablo 6.2. Nörolojik görüntüleme yapılan ve NPSLE'ye atfedilebilecek tutulumu olan hastalar

Alt Tip	Çeşitli nedenler ile Beyin MRG'si olan hasta sayısı	MRG'de subkortikal hiperintens NPSLE ile uyumlu olabilecek bulgusu olan hasta sayısı
Tutulumu olmayan hastalar	59	21
Nöbet	12	8
SVO	17	8
Baş ağrısı	15	8
Kognitif Disfonksiyon	10	8
Psikoz	6	4
Demiyelinizan Sendrom	7	3
Akut Konfüzyonel Durum	3	2
Majör Depresyon	4	1
Hareket Bozukluğu	1	1
Polinöropati	5	3
Akut Asenden Demiyelinizan Poliradikülopati	1	1

Periferik sinir sistemi (PSS) veya santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olan hastaların hepsinin nöropsikiyatrik tutulumu olmayan tüm diğer hastalarla oto antikor pozitiflik oranları karşılaştırılmıştır. Odds ratio (OR), risk ratio (RR), %95 güven aralıkları ve p-değerleri hesaplanarak istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.

Tablo 6.3. Nörolojik tutulumu olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Antikor	Nörolojik tutulumu olan hastalar n (%)	Tutulum olmayan hastalar	Odds Ratio	OR 95% CI	p-değeri
Ribozomal P	27 (%31.4)	14 (%6.7)	6.31	[3.11, 12.81]	<0.001
Nükleozom	32 (%37.2)	50 (%24.1)	1.86	[1.08, 3.2]	0.0337
Histon	24 (%27.9)	37 (%17.8)	1.78	[0.99, 3.21]	0.077
SSA	36 (%41.8)	53 (%25.6)	2.09	[1.23, 3.55]	0.0089
SSB	11 (%12.7)	20 (%9.6)	1.37	[0.63, 3.0]	0.559
RO52	26 (%30.2)	51 (%24.6)	1.33	[0.76, 2.32]	0.3981
dsDNA	30 (%34.8)	60 (%28.9)	1.31	[0.77, 2.24]	0.3911
U1 RNP	19 (%22.1)	13 (%6.2)	4.23	[1.98, 9.03]	0.0002
Sm	13 (%15.1)	42 (%20.2)	0.7	[0.35, 1.38]	0.3851
aCL IgG	14 (%16.6)	25 (%13.5)	1.27	[0.62, 2.59]	0.6337
aCL IgM	14 (%16.6)	21 (%11.4)	1.55	[0.75, 3.23]	0.3228
Lupus Antikoagülanı	25 (%29.7)	24 (%13.9)	2.72	[1.44, 5.13]	0.0028
aB2GPI Ig A	7 (%8.3)	19 (%10.6)	0.76	[0.31, 1.89]	0.7113
aB2GPI IgM	12 (%14.3)	23 (%12.9)	1.12	[0.53, 2.38]	0.9137
aB2GPI IgG	9 (%10.7)	24 (%13.4)	0.77	[0.34, 1.74]	0.6665

aB2GPI: Anti Beta-2 Glikoprotein, aCL: Anti Kardiyolipin, Anti-Ro/SSA: Anti- Sjögren's Syndrome Antigen A (Anti-Ro Antijeni), Anti-SSB /La: Sjögren's Syndrome Antigen B (Anti-La Antijeni), Anti-RO52: Anti- 52 kDa Ro Protein, Anti- U1 RNP: Anti-Ribonucleoprotein U1, Anti-SM: Anti-Smith

*Ki-kare testi, NPSLE alt tipi ile oto antikorlar arasında ikili düzeyde anlamlı farkı değerlendirmek için kullanılmıştır p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

****Oto antikor pozitifliklerinin nörolojik alt tipler üzerindeki bağımsız etkileri, çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerden elde edilen odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları (CI), ilişkilerin etki büyüklüğünü göstermek amacıyla raporlanmıştır.**

Ribozomal P antikor, nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 6.31, CI: [3.11, 12.81], $p < 0.0001$). Nükleozom antikor, nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 1.86, CI: [1.08, 3.2], $p = 0.0337$). SSA antikor nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 2.09, CI: [1.23, 3.55], $p = 0.0089$). U1 RNP antikor, nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 4.23, CI: [1.98, 9.03], $p = 0.0002$). Lupus Antikoagülanı, nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 2.72, CI: [1.44, 5.13], $p = 0.0028$).

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olan hastalar ile tüm diğer hastalarda oto antikor pozitiflik oranları karşılaştırılmıştır. Odds ratio (OR), risk ratio (RR), %95 güven aralıkları ve p-değerleri hesaplanarak istatistiksel değerlendirme yapılmıştır.

Tablo 6.4. SSS tutulumu olan hastalar ile diğer hastaların karşılaştırılması

Antikor	SSS tutulumu olan hastalarda antikor pozitif olanlar n(%)	SSS tutulumu olmayan hastalarda antikor pozitifliği olanlar n(%)	Odds Ratio**	OR 95% CI**	p-değeri*
Anti-Ribozomal P	25 (%33.7)	16 (%7.3)	6.09	[2.6, 14.25]	<0.001
Anti-Nükleozom	26 (%35.1)	56 (%25.5)	1.53	[0.48, 4.83]	0.1514
Anti-Histon	18 (%24.3)	43 (%19.6)	0.78	[0.24, 2.53]	0.488
Anti-Ro/SSA	33 (%44.5)	56 (%25.5)	4.46	[1.75, 11.36]	0.0034
Anti-La/SSB	11 (%14.8)	20 (%9.1)	1.18	[0.37, 3.69]	0.243
Ro52	22 (%29.7)	55 (%25.1)	0.43	[0.15, 1.22]	0.5306
Anti-dsDNA	25 (%33.7)	65 (%29.6)	0.92	[0.4, 2.13]	0.606
Anti-U1 RNP	15 (%20.27)	17 (%7.7)	2.69	[1.07, 6.78]	0.0057
Anti-Sm	8 (%10.8)	47 (%21.4)	0.28	[0.11, 0.76]	0.0634
aCL IgG	12 (%16.6)	27 (%13.7)	2.1	[0.68, 6.46]	0.6895
aCL IgM	12 (%16.6)	23 (%11.7)	1.87	[0.58, 5.97]	0.3911
Lupus Antikoagülanı	21 (%29.1)	28 (%14.7)	2.7	[1.42, 5.14]	0.0125
aB2GPI Ig A	5 (%6.9)	21 (%11)	0.38	[0.1, 1.34]	0.4464
aB2GPI IgM	10 (%13.8)	25 (%13.1)	1.78	[0.22, 2.68]	>0.99
aB2GPI IgG	8 (%11.1)	25 (%13.1)	0.75	[0.21, 2.69]	0.8125

aB2GPI: Anti Beta-2 Glikoprotein, aCL: Anti Kardiyolipin, Anti-Ro/SSA: Anti- Sjögren's Syndrome Antigen A (Anti-Ro Antijeni), Anti-SSB /La: Sjögren's Syndrome Antigen B (Anti-La Antijeni), Anti-RO52: Anti- 52 kDa Ro Protein, Anti- U1 RNP: Anti-Ribonucleoprotein U1, Anti-SM: Anti-Smith

*Ki-kare testi, NPSLE alt tipi ile oto antikorlar arasında ikili düzeyde anlamlı farkı değerlendirmek için kullanılmıştır $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

****Oto antikor pozitifliklerinin nörolojik alt tipler üzerindeki bağımsız etkileri, çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerden elde edilen odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları (CI), ilişkilerin etki büyüklüğünü göstermek amacıyla raporlanmıştır.**

Ribozomal P antikoru, SSS tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 6.09, CI: [2.6, 14.25], $p < 0.001$). Anti-Ro/SSA antikoru, SSS tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 4.46, CI: [1.75, 11.36], $p = 0.0034$). Anti-U1 RNP antikoru, SSS tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 2.69, CI: [1.07, 6.78], $p = 0.0057$). Lupus Antikoagülanı, SSS tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 2.7, CI: [1.42, 5.14], $p = 0.0125$). Diğer oto antikörler, kompleman düzeyleri ve diğer anti fosfolipit antikörler arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Periferik sinir sistemi (PSS) tutulumu olan hastalar ile nörolojik tutulumu olmayan hastalarda oto antikörler ve anti fosfolipit antikörler açısından pozitiflik oranları karşılaştırılmıştır. Odds ratio (OR), risk ratio (RR), %95 güven aralıkları ve p-değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 6.5. PSS tutulumu olan hastalar ve diğer hastaların karşılaştırılması

Antikör	PSS tutulumu olan hastalarda antikör pozitif olanlar n(%)	PSS tutulumu olmayan hastalarda antikör pozitifliği olanlar n(%)	Odds Ratio**	OR 95% CI**	p-değeri*
Anti-Ribozomal P	2 (%16.6)	39 (%13.8)	0.38	[0.05, 2.68]	>0.99
Anti-Nükleozom	6 (%50)	76 (%27)	0.46	[0.03, 7.56]	0.1597
Anti-Histon	6 (%50)	55 (%19.5)	4.1	[1.28, 13.4]	0.0293
Anti-Ro/SSA	3 (%25)	86 (%30.6)	0.35	[0.05, 2.28]	0.9259
Anti-La/SSB	0	31 (%11)	-	-	0.4608
Ro52	4 (%33.6)	73 (%25.9)	4.1	[0.65, 25.81]	0.8165
Anti-dsDNA	5 (%41.6)	85 (%30.2)	1.21	[0.25, 5.77]	0.603
Anti-U1 RNP	4 (%33.3)	28 (%10)	5.36	[1.23, 28.12]	0.0385
Anti-Sm	5 (%41.6)	50 (%17.7)	3.72	[0.93, 14.88]	0.0898
aCL IgG	2 (%16.6)	37 (%14.4)	1.17	[0.12, 11.42]	>0.99
aCL IgM	2 (%16.6)	33 (%12.8)	1.06	[0.11, 9.9]	>0.99
Lupus Antikoagülanı	4 (%33.3)	45 (%18)	2.28	[0.66, 7.89]	0.3413
aB2GPI Ig A	2 (%16.6)	24 (%9.6)	4.23	[0.48, 35.85]	0.7599
aB2GPI IgM	2 (%16.6)	33 (%13.2)	0.71	[0.06, 8.05]	>0.99
aB2GPI IgG	1 (%8.3)	32 (%12.8)	0.23	[0.01, 5.26]	0.9919

aB2GPI: Anti Beta-2 Glikoprotein, aCL: Anti Kardiyolipin,

Anti-Ro/SSA :Anti- Sjögren's Syndrome Antigen A (Anti-Ro Antijeni), Anti-SSB /La: Sjögren's Syndrome Antigen B (Anti-La Antijeni), Anti-RO52: Anti- 52 kDa Ro Protein, Anti- U1 RNP: Anti-Ribonucleoprotein U1, Anti-SM: Anti-Smith

*Ki-kare testi, NPSLE alt tipi ile oto antikörler arasında ikili düzeyde anlamlı farkı değerlendirmek için kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

**Otoantikör pozitifliklerinin nörolojik alt tipler üzerindeki bağımsız etkileri, çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir.

Bu analizlerden elde edilen odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları (CI), ilişkilerin etki büyüklüğünü göstermek amacıyla raporlanmıştır.

Anti-histon antikoru, PSS tutulumu olan hastalarda anlamlı olarak daha sık pozitif saptanmıştır (OR: 4.1, CI: [1.28, 13.4], p = 0.0293). U1 RNP antikoru, PSS tutulumu olan hastalarda anlamlı olarak daha sık pozitif saptanmıştır (OR: 5.36, CI: [1.23, 28.12], p = 0.0385).

Araştırma grubundaki çeşitli nörolojik tutulum tipleri ile oto antikor sıklıkları değerlendirilmiştir.

Nöbet alt tipi ile nöbeti olmayan hastalar arasındaki oto antikor pozitiflikleri Tablo 6.6’da yer almaktadır.

Tablo 6.6. Nöbeti olan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırılması

Antikor	Nöbet geçiren hastalarda antikor pozitif olanlar n (%)	Nöbet geçirmeyen hastalarda antikor pozitifliği olanlar n (%)	Odds Ratio**	OR 95% CI**	p-değeri*
Anti-Ribozomal P	6(%50)	35(%12.4)	7.03	[2.15, 23]	<0.001
Anti-Nükleozom	6(%50)	76(%27)	2.7	[0.84, 8.62]	0.1597
Anti-Histon	6(%50)	55(%19.6)	4.11	[1.28, 13.33]	0.0293
Anti-Ro/SSA	5(%41.6)	84(%29.9)	1.68	[0.52, 5.43]	0.5837
Anti-La/SSB	1(%8.3)	30(%10.7)	0.76	[0.09-6.1]	>0.99
Ro52	2(%16.6)	75(%26.7)	0.55	[0.12, 2.57]	0.6616
Anti-dsDNA	6(%50)	84(%29.9)	2.35	[0.74, 7.48]	0.2464
Anti-U1 RNP	0	32(%11.4)	-	-	0.4436
Anti-Sm	0	52(%18.5)	1.47	[0.38, 5.61]	0.8518
aCL IgG	3(%27.2)	36(%12.8)	2.3	[0.69, 9.09]	0.4334
aCL IgM	3(%27.2)	33(%11.7)	1.51	[0.31, 7.29]	0.9518
Lupus Antikoagulanı	2(%18.1)	45(%16)	2.62	[0.73, 9.32]	0.2382
aB2GPI Ig A	4(%36.3)	33(%11.7)	-	-	0.5582
aB2GPI IgM	0	26(%9.3)	1.47	[0.3, 7.09]	0.9518
aB2GPI IgG	2(%18.1)	32(%11.4)	2.76	[0.69, 10.99]	0.2842

aB2GPI: Anti Beta-2 Glikoprotein, aCL: Anti Kardiyolipin, Anti-Ro/SSA: Anti- Sjögren’s Syndrome Antigen A (Anti-Ro Antijeni), Anti-SSB /La: Sjögren’s Syndrome Antigen B (Anti-La Antijeni), Anti-RO52: Anti- 52 kDa Ro Protein, Anti- U1 RNP: Anti-Ribonucleoprotein U1, Anti-SM: Anti-Smith

*Ki-kare testi, NPSLE alt tipi ile oto antikorlar arasında ikili düzeyde anlamlı farkı değerlendirmek için kullanılmıştır p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

**Oto antikor pozitifliklerinin nörolojik alt tipler üzerindeki bağımsız etkileri, çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerden elde edilen odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları (CI), ilişkilerin etki büyüklüğünü göstermek amacıyla raporlanmıştır.

Örneklem küçük olmakla birlikte nöbet görülen hastalarda anti-ribozomal P pozitifliği birlikteliği ile istatistiki anlamlılık saptanmıştır (p=0,0001, OR:7.03 %95 CI [2.15, 23]). Anti-histon antikoru pozitifliğinin nöbet görülen hastalarda sıklığının anlamlı bir ilişki gösterdiği

görülmekle birlikte Ribozomal P'ye göre etkisi düşüktür (p=0.0293, OR: 4.11 %95 CI [1.28, 13.33]).

Psikoz alt tipi ile psikozu olmayan hastalar arasındaki oto antikor pozitiflikleri Tablo 6.7’de da yer almaktadır.

Tablo 6.7. Psikozu olan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırılması

Antikor	Psikoz geçiren hastalarda antikor pozitif olanlar n(%)	Psikoz olmayan hastalarda antikor pozitifliği olanlar n(%)	Odds Ratio**	OR 95% CI**	p-değeri*
Anti-Ribozomal P	3(%75)	38(%13.1)	19.82	[2.01, 195]	0.0049
Anti-Nükleozom	3(%75)	79(%27.3)	7.97	[0.82, 77.8]	0.1216
Anti-Histon	3(%75)	58(%20.1)	11.95	[1.22, 77.8]	0.0387
Anti-Ro/SSA	1(%25)	88(%30.4)	0.76	[0.08, 7.42]	>0.99
Anti-La/SSB	0	31(%10.7)	-	-	>0.99
Ro52	0	77(%26.6)	-	-	0.5284
Anti-dsDNA	2(%50)	88(%30.4)	2.28	[0.32, 16.48]	0.7671
Anti-U1 RNP	2(%50)	30(%10.3)	8.63	[1.17, 63.54]	0.0862
Anti-Sm	1(%25)	54(%18.6)	1.45	[0.15, 14.22]	>0.99
aCL IgG	1(%25)	38(%14.3)	1.98	[0.2, 19.56]	>0.99
aCL IgM	0	35(%13.2)	0.82	[0.04, 15.8]	0.9733
Lupus Antikoagülanı	1(%25)	48(%18.6)	1.46	[0.15, 14.33]	>0.99
aB2GPI Ig A	0	26(%10.1)	-	-	>0.99
aB2GPI IgM	0	35(%13.5)	-	-	0.9594
aB2GPI IgG	0	33(%12.7)	-	-	0.9954

aB2GPI: Anti Beta-2 Glikoprotein, aCL: Anti Kardiyolipin, Anti-Ro/SSA: Anti- Sjögren’s Syndrome Antigen A (Anti-Ro Antijeni), Anti-SSB /La: Sjögren’s Syndrome Antigen B (Anti-La Antijeni), Anti-RO52: Anti- 52 kDa Ro Protein, Anti- U1 RNP: Anti-Ribonucleoprotein U1, Anti-SM: Anti-Smith

*Ki-kare testi, NPSLE alt tipi ile oto antikorlar arasında ikili düzeyde anlamlı farkı değerlendirmek için kullanılmıştır p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

**Oto antikor pozitifliklerinin nörolojik alt tipler üzerindeki bağımsız etkileri, çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerden elde edilen odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları (CI), ilişkilerin etki büyüklüğünü göstermek amacıyla raporlanmıştır.

Ribozomal P antikorunu, psikoz alt tipinde anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 19.82 CI: [2.01, 195], p = 0.0049). Histon antikorunu, psikoz alt tipinde anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 11.95, CI: [1.22, 116.98], p = 0.0387).

Akut konfüzyonel durum ile diğer hastaların oto antikor pozitifliği farkları tablo 6.8’ de incelenmiştir.

Tablo 6.8. Akut Konfüzyonel Durum tanısı alan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırılması

Antikor	AKD geçiren hastalarda antikor pozitif olanlar n(%)	AKD geçiren hastalarda antikor pozitifliği olanlar n(%)	Odds Ratio**	OR 95% CI**	p-değeri*
Anti-Ribozomal p	0	41 (%14.1)	-	-	>0.99
Anti-Nükleozom	1(%33.3)	81 (%27.9)	1.29	[0.17, 14.42]	>0.99
Anti-Histon	1(%33.3)	60 (%20.7)	1.92	[0.17, 21.49]	>0.99
Anti-Ro/SSA	2(%66.6)	87 (%30)	4.67	[0.42, 52.14]	0.4575
Anti-La/SSB	2(%66.6)	29 (%10)	18.0	[1.58, 204.65]	0.0257
Ro52	2(%66.6)	75 (%25.9)	5.73	[0.51, 64.14]	0.3481
Anti-dsDNA	0	90 (%31)	-	-	0.5959
Anti-U1 RNP	0	32 (%11)	-	-	>0.99
Anti-Sm	1 (%33.3)	54 (%18.6)	2.19	[0.19, 24.54]	>0.99
aCL IgG	0	39 (%14.7)	-	-	>0.99
aCL IgM	0	35 (%13.2)	-	-	>0.99
Lupus Antikoagülanı	0	49 (%18.9)	-	-	0.9275
aB2GPI Ig A	0	26 (%10)	-	-	>0.99
aB2GPI IgM	0	35 (%13.5)	-	-	>0.99
aB2GPI IgG	0	33 (%12.7)	-	-	>0.99

AKD: Akut Konfüzyonel Durum aB2GPI: Anti Beta-2 Glikoprotein, aCL: Anti Kardiyolipin, Anti-Ro/SSA: Anti-Sjögren's Syndrome Antigen A (Anti-Ro Antijeni), Anti-SSB /La: Sjögren's Syndrome Antigen B (Anti-La Antijeni), Anti-RO52: Anti- 52 kDa Ro Protein, Anti- U1 RNP: Anti-Ribonucleoprotein U1, Anti-SM: Anti-Smith

*Ki-kare testi, NPSLE alt tipi ile oto antikorlar arasında ikili düzeyde anlamlı farkı değerlendirmek için kullanılmıştır p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

**Oto antikor pozitifliklerinin nörolojik alt tipler üzerindeki bağımsız etkileri, çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerden elde edilen odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları (CI), ilişkilerin etki büyüklüğünü göstermek amacıyla raporlanmıştır.

SSB antikoru pozitifliğinin sıklığı anlamlı görülmekle birlikte örneklem küçüktür.

Kognitif Bozukluk alt tipi ile tutulumu olmayan hastalar arasındaki oto antikor pozitiflikleri Tablo 6.9'da yer almaktadır.

Tablo 6.9. Kognitif bozukluk ile diğer hastaların karşılaştırılması

Antikor	Kognitif Bozukluğu olan hastalarda antikor pozitif olanlar n(%)	Kognitif Bozukluğu olan hastalarda antikor pozitifliği olanlar n(%)	Odds Ratio**	OR 95% CI**	p-değeri*
Anti-Ribozomal P	6(%60)	35(%12.4)	10.63	[2.86, 39.54]	<0.0001
Anti-Nükleozom	4(%40)	78(%27.6)	1.75	[0.48, 6.38]	0.6152
Anti-Histon	2(%20)	59(%20.8)	0.95	[0.2, 4.59]	>0.99
Anti-Ro/SSA	2(%20)	87(%30.7)	0.56	[0.12, 2.71]	0.7068
Anti-La/SSB	0	31(%11)	-	-	0.5594
Ro52	4(%40)	73(%25.8)	1.92	[0.53, 6.99]	0.5238
Anti-dsDNA	5(%50)	85(%30)	2.33	[0.66, 8.26]	0.3191
Anti-U1 RNP	2(%20)	30(%10.6)	2.11	[0.43, 10.39]	0.6739
Anti-Sm	0	55(%19.4)	-	-	0.2565
aCL IgG	1(%10)	38(%14.7)	0.64	[0.08, 5.22]	>0.99
aCL IgM	2(%20)	33(%12.8)	1.7	[0.35, 8.38]	0.8528
Lupus Antikoagülanı	2(%20)	47(%18.7)	1.09	[0.22, 5.3]	>0.99
aB2GPI Ig A	2(%20)	24(%9.5)	2.38	[0.48, 11.83]	0.5841
aB2GPI IgM	1(%10)	34(%13.5)	0.71	[0.09, 5.8]	>0.99
aB2GPI IgG	0	33(%13.1)	-	-	0.4604

aB2GPI: Anti Beta-2 Glikoprotein, aCL: Anti Kardiyolipin, Anti-Ro/SSA: Anti- Sjögren's Syndrome Antigen A (Anti-Ro Antijeni), Anti-SSB /La: Sjögren's Syndrome Antigen B (Anti-La Antijeni), Anti-RO52: Anti- 52 kDa Ro Protein, Anti- U1 RNP: Anti-Ribonucleoprotein U1, Anti-SM: Anti-Smith

*Ki-kare testi, NPSLE alt tipi ile oto antikorlar arasında ikili düzeyde anlamlı farkı değerlendirmek için kullanılmıştır p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

**Oto antikor pozitifliklerinin nörolojik alt tipler üzerindeki bağımsız etkileri, çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerden elde edilen odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları (CI), ilişkilerin etki büyüklüğünü göstermek amacıyla raporlanmıştır.

Kognitif bozukluklar ile anti-ribozomal P pozitifliği sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (OR: 10.63, CI: [2.86, 39.54], p = 0.0001).

SVO tanısı alan hastalar ile diğer hastalar arasındaki oto antikor pozitiflikleri Tablo 6.10'da karşılaştırılmıştır.

Tablo 6.10. SVO geçiren hastalar ve diğer hastaların karşılaştırılması

Antikor	SVO geçiren hastalarda antikor pozitif olanlar n(%)	SVO geçiren hastalarda antikor pozitif olanlar n(%)	Odds Ratio**	OR 95% CI**	p-değeri*
Anti-Ribozomal P	1 (%5.8)	40 (%14.5)	0.37	[0.05, 2.86]	0.5267
Anti-Nükleozom	5 (%29.4)	77 (%27.9)	1.08	[0.37, 3.16]	>0.99
Anti-Histon	5 (%29.4)	56 (%20.3)	1.64	[0.55, 4.84]	0.5543
Anti-Ro/SSA	11 (%64.7)	78 (%28.3)	4.65	[1.66, 13.02]	0.0037
Anti-La/SSB	4 (%23.5)	27 (%9.8)	2.84	[0.86, 9.32]	0.1669
Ro52	5 (%29.4)	72 (%26.1)	1.18	[0.4, 3.47]	0.9853
Anti-dsDNA	4 (%23.5)	86 (%31.2)	0.68	[0.22, 2.15]	0.6958
Anti-U1 RNP	2 (%11.7)	30 (%10.9)	1.09	[0.24, 5.02]	>0.99
Anti-Sm	2 (%11.7)	53 (%19.2)	0.56	[0.12, 2.53]	0.6583
aCL IgG	2 (%11.7)	37 (%14.7)	0.77	[0.17, 3.51]	>0.99
aCL IgM	4 (%23.5)	31 (%12.4)	2.18	[0.67, 7.12]	0.3412
Lupus Antikoagülanı	7 (%41.1)	42 (%17.1)	3.38	[1.22, 9.4]	0.0327
aB2GPI Ig A	1 (%5.8)	25 (%10.2)	0.55	[0.07, 4.32]	0.8753
aB2GPI IgM	4 (%23.5)	31 (%12.7)	2.12	[0.65, 6.93]	0.3649
aB2GPI IgG	2 (%11.7)	31 (%12.7)	0.92	[0.2, 4.22]	>0.99

aB2GPI: Anti Beta-2 Glikoprotein, aCL: Anti Kardiyolipin, Anti-Ro/SSA: Anti- Sjögren's Syndrome Antigen A (Anti-Ro Antijeni), Anti-SSB /La: Sjögren's Syndrome Antigen B (Anti-La Antijeni), Anti-RO52: Anti- 52 kDa Ro Protein, Anti- U1 RNP: Anti-Ribonucleoprotein U1, Anti-SM: Anti-Smith

*Ki-kare testi, NPSLE alt tipi ile oto antikorlar arasında ikili düzeyde anlamlı farkı değerlendirmek için kullanılmıştır p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

**Oto antikor pozitifliklerinin nörolojik alt tipler üzerindeki bağımsız etkileri, çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerden elde edilen odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları (CI), ilişkilerin etki büyüklüğünü göstermek amacıyla raporlanmıştır.

SSA antikoru, SVO tutulumlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 4.65, CI: [1.66, 13.02], p = 0.0037). Lupus antikoagülanı antikoru, SVO grubunda anlamlı olarak daha sık pozitif saptanmıştır (OR: 5.13 [1.84, 14.3], RR: 3.3 [1.74, 6.23], p = 0.0023).

Baş ağrısı olan hastalar ile diğer hastalar arasındaki oto antikor pozitiflikleri Tablo 6.11'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 6.11. Baş ağrısı olan hastaların diğer hastalar ile karşılaştırılması

Antikor	Baş ağrısı olan hastalarda antikor pozitif olanlar n(%)	Baş ağrısı olan hastalarda antikor pozitif olanlar n(%)	Odds Ratio**	OR 95% CI**	p-değeri*
Anti-Ribozomal P	6 (%37.5)	35 (%12.6)	4.15	[1.42, 12.12]	0.0157
Anti-Nükleozom	3 (%18.7)	79 (%28.5)	0.58	[0.16, 2.08]	0.5755
Anti-Histon	1 (%6.2)	60 (%21.7)	0.24	[0.03, 1.86]	0.2462
Anti-Ro/SSA	9 (%56.1)	80 (%28.9)	3.17	[1.14, 8.79]	0.0418
Anti-La/SSB	2 (%12.4)	29 (%10.5)	1.22	[0.26, 5.65]	>0.99
Ro52	7 (%43.7)	70 (%25.3)	2.3	[0.83, 6.41]	0.18
Anti-dsDNA	3 (%18.7)	87 (%31.4)	0.5	[0.14, 1.81]	0.4304
Anti-U1 RNP	7 (%43.7)	25 (%9)	7.84	[2.69, 22.85]	0.0001
Anti-Sm	1 (%6.2)	54 (%19.5)	0.28	[0.04, 2.13]	0.3222
aCL IgG	3 (%18.7)	36 (%14.3)	1.38	[0.38, 5.1]	0.9001
aCL IgM	1 (%6.2)	34 (%13.5)	0.43	[0.05, 3.34]	0.6519
Lupus Antikoagülanı	5 (%31.2)	44 (%17.9)	2.09	[0.69, 6.31]	0.3185
aB2GPI Ig A	0	26 (%10.6)	-	-	0.3479
aB2GPI IgM	1 (%6.2)	34 (%13.8)	0.42	[0.05, 3.25]	0.6288
aB2GPI IgG	1 (%6.2)	32 (%13)	0.45	[0.06, 3.49]	0.6887

aB2GPI: Anti Beta-2 Glikoprotein, aCL: Anti Kardiyolipin, Anti-Ro/SSA: Anti- Sjögren's Syndrome Antigen A (Anti-Ro Antijeni), Anti-SSB /La: Sjögren's Syndrome Antigen B (Anti-La Antijeni), Anti-RO52: Anti- 52 kDa Ro Protein, Anti- U1 RNP: Anti-Ribonucleoprotein U1, Anti-SM: Anti-Smith

*Ki-kare testi, NPSLE alt tipi ile oto antikorlar arasında ikili düzeyde anlamlı farkı değerlendirmek için kullanılmıştır p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

**Oto antikor pozitifliklerinin nörolojik alt tipler üzerindeki bağımsız etkileri, çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerden elde edilen odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları (CI), ilişkilerin etki büyüklüğünü göstermek amacıyla raporlanmıştır.

Ribozomal P antikoru, baş ağrısı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 4.15, CI: [1.42, 12.12], p = 0.0157). SSA antikorunun varlığı da anlamlı olarak sık görülmüştür (OR: 3.17, CI: [1.14, 8.79], p = 0.0418). Anti-U1 RNP antikorlarının pozitiflik oranı baş ağrısı olan hastalarda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. (OR: 7.84, CI: [2.69, 22.85], p = 0.0001).

Polinöropati tanısı alan hastalar ile nörolojik tutulumu olmayan hastalar arasındaki oto antikor pozitiflikleri Tablo 6.12' de karşılaştırılmıştır.

Tablo 6.12. Polinöropatisi olan hastalar ile diğer hastaların karşılaştırılması

Antikor	Polinöropatisi olan hastalarda antikor pozitif olanlar n(%)	Polinöropatisi olan hastalarda antikor pozitif olanlar n(%)	Odds Ratio**	OR 95% CI**	p-değeri*
Anti-Ribozomal p	2 (%22.2)	39 (%13.7)	1.79	[0.36, 8.96]	0.8143
Anti-Nükleozom	5 (%55.5)	77 (%27.1)	3.36	[0.88, 12.84]	0.1351
Anti-Histon	5 (%55.5)	56 (%19.7)	5.09	[1.32, 19.57]	0.0285
Anti-Ro/SSA	2 (%22.2)	87 (%30.6)	0.65	[0.13, 3.18]	0.8633
Anti-La/SSB	0	31 (%10.9)	-	-	0.6186
Ro52	2 (%22.2)	75 (%26.4)	0.8	[0.16, 3.92]	>0.99
Anti-dsDNA	4 (%44.4)	86 (%30.3)	1.84	[0.48, 7.03]	0.5893
Anti-U1 RNP	2 (%22.2)	30 (%10.6)	2.42	[0.48, 12.18]	0.5746
Anti-Sm	4 (%44.4)	51 (%18)	3.65	[0.95, 14.09]	0.1164
aCL IgG	1 (%11.1)	38 (%14.7)	0.73	[0.09, 5.98]	>0.99
aCL IgM	1 (%11.1)	34 (%13.1)	0.83	[0.1, 6.82]	>0.99
Lupus Antikoagülanı	3 (%33.3)	46 (%18.2)	2.25	[0.54, 9.33]	0.4774
aB2GPI Ig A	2 (%22.2)	24 (%9.5)	2.73	[0.54, 13.87]	0.4911
aB2GPI IgM	1 (%11.1)	34 (%13.4)	0.81	[0.1, 6.64]	>0.99
aB2GPI IgG	1 (%11.1)	32 (%12.6)	0.86	[0.1, 7.13]	>0.99

aB2GPI: Anti Beta-2 Glikoprotein, aCL: Anti Kardiyolipin, Anti-Ro/SSA: Anti- Sjögren's Syndrome Antigen A (Anti-Ro Antijeni), Anti-SSB /La: Sjögren's Syndrome Antigen B (Anti-La Antijeni), Anti-RO52: Anti- 52 kDa Ro Protein, Anti- U1 RNP: Anti-Ribonucleoprotein U1, Anti-SM: Anti-Smith

*Ki-kare testi, NPSLE alt tipi ile oto antikorlar arasında ikili düzeyde anlamlı farkı değerlendirmek için kullanılmıştır p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

**Oto antikor pozitifliklerinin nörolojik alt tipler üzerindeki bağımsız etkileri, çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerden elde edilen odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları (CI), ilişkilerin etki büyüklüğünü göstermek amacıyla raporlanmıştır.

Anti-histon antikoru, polinöropatili hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur (OR: 5.09, CI: [1.32, 19.57], p = 0.0285).

Çalışma grubunda bulunan nörolojik alt tiplerden Akut Assenden Demiyelinizan Poliradikülopati, hareket bozuklukları, mononöropati, otonom nöropatisi olan birer hasta mevcuttur. Bu nedenle bu alt gruplar ile ilgili istatistiksel analizler yapılamamıştır. Demiyelinizan sendromlar, majör depresyon alt tiplerinde Ki Kare (Chi Square) testi ile anlamlı bir oto antikor pozitifliği saptanmamıştır. Hiçbir tutulum tipi ve görüntüleme bulgusu ile diğer hastalar karşılaştırıldığında C3 ve C4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. C3 ve C4 düşüklükleri spesifik bir tutulum türüne işaret etmemektedir.

Nöropsikiyatrik tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında sekonder APS eşlik eden hastaların dağılımı Tablo 6.13'te değerlendirilmiştir.

Tablo 6.13. NP tutulum alt tipleri ile APS sıklığı değerlendirmesi

Alt Tip	APS Pozitif n (%)	Ki-kare	p-değeri
NP tutulum olan hastalar	17 (%19.8)	6.82	0.009
Polinöropati	4 (%44.4)	6.739	0.0094
Mononöritis Multipleks	1 (%100.0)	1.442	0.2298
Hareket Bozukluğu	1 (%100.0)	1.442	0.2298
SVO	4 (%23.5)	1.42	0.2334
Nöbet	2 (%16.7)	0.01	0.9212
Majör Depresyon	1 (%25.0)	0.003	0.9551
Akut Asenden Demiyelinizan Poliradikülopati	0	0.0	>0.99
Otonom Nöropati	0	0.0	>0.99
Akut Konfüzyonel Durum	0	0.0	>0.99
Baş Ağrısı	2 (%12.5)	0.0	>0.99
Demiyelinizan Sendrom	1 (%14.3)	0.0	>0.99
Kognitif Disfonksiyon	1 (%14.3)	0.0	>0.99
Psikoz	0	0.0	>0.99

NP tutulum: Nöropsikiyatrik tutulum, SVO: Serebrovasküler olay
Analiz Ki Kare (Chi Square) testi kullanılarak yapılmıştır.

NP tutulumu olan hastalar ve olmayan hastalar arasında ve tutulum alt tiplerinden polinöropatisi olan hastalarda Sekonder APS'nin eşlik etme sıklığı anlamlı derecede artmıştır (Sırasıyla $p=0.009$ OR:0,09 %95 CI [0.05, 0.15], $p=0.0094$, OR:8.94, CI: [2.19, 36.45]).

Hastaların Ainala et al. tarafınca yapılan çalışmaya göre dışlanan ve nöropsikiyatrik SLE olarak değerlendirilmeyen baş ağrısı, hafif kognitif bozukluk(8 bilişsel alandan 3 ve daha azının etkilendiği), hafif depresyon, hafif anksiyete bozukluğu, EMG ile değerlendirilmemiş olan polinöropati tutulumu olan hastaların çalışmadan çıkarıldıktan sonra oto antikor pozitiflikleri değerlendirilmiştir. SSS ile oto antikorlar arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Ki kare ile oto antikor pozitiflikleri değerlendirilmiş $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı bulunan hastalar için çok değişkenli lojistik regresyon modeli kullanılarak her bir oto antikorun bağımsız prediktif gücü değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tabloda her antikor için Odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları verilmiştir.

Tablo 6.14. Ainala et al. önerilerine göre SSS olarak değerlendirilen hastaların diğer hastalar ile karşılaştırılması

Antikor	SSS tutulumu olan hastalar ***n(%)	SSS tutulumu olmayan hastalar*** n(%)	Odds Ratio**	OR %95 CI**	p-değeri*
Anti-Ribozomal P	18 (%33.3)	23 (%9.5)	4.7	[2.31-9.56]	0.0001
Anti-Nükleozom	21 (%38.8)	61 (%25.3)	1.86	[1-3.45]	0.0706
Anti-Histon	17 (%31.4)	44 (%18.2)	2.04	[1.05-3.94]	0.0510
Anti-SSA	24(%44.4)	65 (%26.9)	2.14	[1.17-3.93]	0.0201
Anti-SSB	9 (%16.6)	22 (%9.1)	1.97	[0.85-4.57]	0.1722
Anti-Ro52	15 (%27.7)	62 (%25.7)	1.1	[0.57-2.13]	0.9158
Anti-dsDNA	20 (%37)	70 (%29)	1.42	[0.77-2.64]	0.3414
Anti-U1 RNP	8 (%14.8)	24 (%9.9)	1.56	[0.66-3.69]	0.4389
Anti-Sm	7 (%12.9)	48 (%19.9)	0.59	[0.25-1.39]	0.3090
aCL IgG	9 (%17.3)	30 (%14)	1.39	[0.62-1.39]	0.6828
aCL IgM	11 (%21.1)	24 (%11.2)	2.29	[0.62-3.14]	0.0891
Lupus antikoagümanı	16 (%30.7)	33(%16)	2.38	[1.19-4.78]	0.0201
aB2GPI Ig A	4 (%7.6)	22 (%10)	0.79	[0.26-2.39]	0.7323
aB2GPI IgM	9 (%17.3)	26 (%12)	1.64	[0.72-3.73]	0.4794
aB2GPI IgG	7 (%13.4)	26 (%12)	1.22	[0.5-2.98]	>0.99

aB2GPI: Anti Beta-2 Glikoprotein, aCL: Anti Kardiyolipin, Anti-Ro/SSA: Anti- Sjögren's Syndrome Antigen A (Anti-Ro Antijeni), Anti-SSB /La: Sjögren's Syndrome Antigen B (Anti-La Antijeni), Anti-RO52: Anti- 52 kDa Ro Protein, Anti- U1 RNP: Anti-Ribonucleoprotein U1, Anti-SM: Anti-Smith, SSS: Santral Sinir Sistemi

*Ki-kare testi, NPSLE alt tipi ile oto antikorlar arasında ikili düzeyde anlamlı farkı değerlendirmek için kullanılmıştır p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

**Oto antikor pozitifliklerinin nörolojik alt tipler üzerindeki bağımsız etkileri, çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerden elde edilen Odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları (CI), ilişkilerin etki büyüklüğünü göstermek amacıyla raporlanmıştır.

***SSS tutulumu olup Ainala et al. önerilerine göre depresyon ve baş ağrısı olan hastaların çıkarılması sonrası analiz edilen hastalar

Analiz sonucunda, anti-ribozomal P antikorunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, anti-SSA ve Lupus antikoagümanı pozitiflikleri de anlamlı eğilim göstermiştir.

Çeşitli nedenler ile çekilmiş konvansiyonel kranial MRG'si olan hastaların oto antikorlar ile ilişkisi incelenmiştir. Hastaların görüntülemesinde non-spesifik hiperintens odaklar şeklinde NPSLE'nin en sık non spesifik bulguları saptanan ve hiç NPSLE'ye dair bulgu saptanmayan SLE hastalarında oto antikor pozitifliği karşılaştırılmıştır. Aşağıda yer alan tablo, her oto antikor için pozitiflik oranları, Lojistik Regresyon modeline göre Odds ratio (OR), %95 güven aralıkları ve Ki kare analizine göre p-değerlerini içermektedir. p<0.05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 6.15. MRG’de bulguları olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Antikor	Görüntülemeye bulguları olan bulunan hastalar n (%)	Görüntülemeye bulguları olmayan hastalar n (%)	Odds Ratio**	%95 CI**	p (ki-kare)*
Anti-Ribozomal P	20 (%29.9)	21 (%9.3)	4.15	[2.08 – 8.28]	<0.0001
Anti-Nükleozom	27 (%40.3)	55 (%24.3)	2.1	[1.18-3.73]	0.0115
Anti-Histon	20 (%29.9)	41 (%18.1)	1.92	[1.03-3.58]	0.0402
Anti-Ro/SSA	31 (%46.3)	58 (%23.9)	2.49	[1.42 – 4.39]	0.0021
SSB	11 (%16.4)	20 (%8.8)	2.02	[0.92-4.47]	0.1229
Anti-Ro52	23 (%34.3)	54 (%23.9)	1.66	[0.92-3]	0.1221
Anti-dsDNA	29 (%43.3)	61 (%27)	2.06	[1.17 – 3.63]	0.0169
Anti-U1 RNP	10(%14.9)	22 (%9.7)	1.63	[0.73 – 3.63]	0.3304
Anti-Sm	9(%13.4)	46 (%20.4)	0.61	[0.28-1.32]	0.273
aCL IgM	10 (%15.6)	27 (%13.2)	1.12	[0.51-2.44]	0.9296
aCL IgG	8 (%12.5)	29 (%14.2)	0.94	[0.4-2.18]	1
Lupus Antikoagülanı	14 (%21.9)	35 (%17.7)	1.3	[0.65-2.62]	0.5725
aB2GPI IgG	6 (%9.4)	27 (%13.6)	0.66	[0.26 – 1.67]	0.4987
aB2GPI IgM	10 (%15.6)	25 (%12.6)	1.28	[0.58-2.84]	0.6879
aB2GPI Ig A	5 (%7.8)	21 (%10.6)	0.71	[0.26 – 1.98]	0.6823

aB2GPI: Anti Beta-2 Glikoprotein, aCL: Anti Kardiyolipin, Anti-Ro/SSA: Anti- Sjögren’s Syndrome Antigen A (Anti-Ro Antijeni), Anti-SSB /La: Sjögren’s Syndrome Antigen B (Anti-La Antijeni), Anti-RO52: Anti- 52 kDa Ro Protein, Anti- U1 RNP: Anti-Ribonucleoprotein U1, Anti-SM: Anti-Smith, SSS: Santral Sinir Sistemi

*Ki-kare testi, NPSLE alt tipi ile oto antikorlar arasında ikili düzeyde anlamlı farkı değerlendirmek için kullanılmıştır p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

**Oto antikor pozitifliklerinin nörolojik alt tipler üzerindeki bağımsız etkileri, çok değişkenli lojistik regresyon modeli ile değerlendirilmiştir. Bu analizlerden elde edilen odds ratio (OR) ve %95 güven aralıkları (CI), ilişkilerin etki büyüklüğünü göstermek amacıyla raporlanmıştır.

Anti-ribozomal P (OR: 4.15, CI: [2.08 – 8.28], p <0.0001), anti-histon (OR:1.92 CI:[1.03-3.58] p=0.0402), anti-SSA (OR: 2.49, CI: [1.42- 4.39], p = 0.0021), anti-dsDNA (OR:2.06 CI:[1.17-3.63], p=0.0169) antikorları, NPSLE alt tiplerinde görüntüleme bulguları olan ve NPSLE tutulumu olmasa dahi görüntüleme bulgusu olan hastalarda anlamlı şekilde daha sık pozitif bulunmuştur. Diğer oto antikorlar açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hastaların görüntülemeye bulgu varlığı ile nörolojik tutulum tipi karşılaştırıldığında SVO, baş ağrısı, nöbet ve kognitif disfonksiyonu olan hastalarda anlamlı bir şekilde görüntülemeye bulguların varlığının sıklık artışı görülmüştür.

Tablo 6.16. MRG bulguları olan alt tiplerin karşılaştırılması

Nörolojik Alt Tip	MR bulgusu olan hasta Sayısı n(%)	Odds Ratio**	%95 CI**	p (ki-kare)*
Kognitif Bozukluk	8(%80)	15.19	[3.14 – 73.42]	<0.0001
Nöbet	8(%66.7)	7.53	[2.19–5.85]	0.0008
Baş Ağrısı	8(%50)	3.69	[1.33 – 10.26]	0.0187
SVO	8(%47.1)	3.27	[1.21 – 8.84]	0.0316

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

SVO: Serebrovasküler Olay

*Görüntüleme bulguları olan hastalar için anlamlılık Ki kare testi ile değerlendirilmiş, $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

**P değeri anlamlı olan hastalar için Odds Ratio ve %95 CI Lojistik Regresyon testi ile hesaplanmıştır.

Not: Hasta sayıları ve oranları her alt grup içindeki görüntüleme bulgusu olan hasta sayısı ve bunun o alt gruptaki görüntülemesi olan hasta sayısına oranını ifade etmektedir.

Nörolojik tutulumu olan hastalar ve diğer SLE organ tutulumlarının sıklıklarının birliktelikleri değerlendirilmiştir.

Tablo 6.17. Diğer organ tutulumlarının oranlarının NP tutulumu olan ve olmayan hastalarda karşılaştırılması

Organ Tutulumu	Nörolojik Tutulumu Olan n (%)	Nörolojik Tutulumu Olmayan n (%)	Ki-kare	p-değeri
Hematolojik tutulum	34 (%39.5)	87 (%42.0)	0.07	0.7913
Renal tutulum	22 (%25.6)	69 (%33.3)	1.362	0.2431
Pulmoner tutulum	6 (%7.0)	7 (%3.4)	1.101	0.294
Seröz tutulum	6 (%7.0)	23 (%11.1)	0.747	0.3874
Cilt tutulumu	48 (%55.8)	120 (%58.0)	0.044	0.8335
Kardiak tutulum	3 (%3.5)	2 (%1.0)	1.046	0.3065
Artrit	22 (%25.6)	64 (%30.9)	0.597	0.4398
Vaskülit	2 (%2.3)	2 (%1.0)	0.13	0.7186
GİS tutulumu	1 (%1)	1 (%0.5)	0.14	0.731

GİS: Gastrointestinal sistem

İstatistiksel analiz Ki Kare (Chi Square) testi kullanılarak yapılmıştır.

Nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalar ile diğer SLE organ tutulumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bu analizde, nörolojik tutulumu olan hastalardan yalnızca santral sinir sistemi (SSS) tutulumu bulunanlar, diğer tüm hastalarla (periferik sinir sistemi veya nörolojik tutulum olmayanlar) sistemik organ tutulumları açısından karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalar Ki kare testi ile yapılmış ve p değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 6.18. Diğer organ tutulumlarının SSS tutulumuna göre sıklık farkları

Organ/Sistem Tutulumu	SSS tutulumu olan hastalar n (%)	Diğer hastalar n (%)	p-değeri
Hematolojik Tutulum	31 (%41.8)	90 (%41.6)	>0.99
Renal Tutulum	18 (%24.3)	73 (%33.7)	0.1927
Pulmoner Tutulum	5 (%6.7)	8 (%3.7)	0.4269
Kardiak Tutulum	3 (%4)	2 (%0.9)	0.1990
Cilt Tutulumu	41 (%55.4)	127 (%58.8)	0.8004
Artrit	18 (%24.3)	68 (%31.4)	0.3417
Seröz Tutulum	4 (%5.4)	25 (%11.5)	0.2035
Vaskülit	2 (%2.7)	2 (%0.9)	0.5704
Gis Tutulumu	0	1 (%0.5)	>0.99

GİS: Gastrointestinal sistem PSS: periferik sinir sistemi SSS: Santral sinir sistemi
 Analiz Ki kare testi ile yapılmış olup $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Analiz sonucunda hematolojik, renal, pulmoner, kardiyak, cilt, artrit, serözit, vaskülit, GİS tutulumları açısından SSS tutulumu olan hastalar ile diğer hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tüm p-değerleri > 0.05).

Bu analizde, periferik sinir sistemi (PSS) tutulumu bulunan hastalar ile diğer tüm hastalar (santral sinir sistemi tutulumu olanlar ve nörolojik tutulumu olmayanlar) sistemik organ tutulumları açısından karşılaştırılmıştır. Her bir sistem için Ki kare testi yapılmış ve p değerleri hesaplanmıştır.

Tablo 6.19. Diğer organ tutulumlarının PSS tutulumuna göre sıklık farkları

Organ/Sistem tutulumu	PSS tutulumu olan hastalar n (%)	Diğer hastalar n (%)	p-değeri
Hematolojik Tutulum	3 (%25)	118 (%42.9)	0.3835
Renal Tutulum	4 (%33.3)	87 (%31.6)	>0.99
Pulmoner Tutulum	1 (%8.3)	12 (%4.3)	>0.99
Kardiak Tutulum	0	5 (%1.8)	>0.99
Cilt Tutulumu	7 (%58.1)	161 (%58.5)	>0.99
Artrit	4 (%33.3)	82 (%29.8)	>0.99
Seröz Tutulum	2 (%8.3)	27 (%9.8)	0.7579
Vaskülit	0	4 (%1.4)	>0.99
GİS Tutulumu	0	6 (%2.1)	>0.99

GİS: Gastrointestinal sistem PSS: periferik sinir sistemi SSS: Santral sinir sistemi
 Analiz Ki kare testi ile yapılmış olup $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Analiz sonucunda hematolojik, renal, pulmoner, kardiyak, cilt tutulumları, artrit, serözit, vaskülit ve GİS tutulumları açısından PSS tutulumu olan hastalar ile diğer hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tüm p-değerleri > 0.05).



7. TARTIŞMA

Bu çalışmada sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında nörolojik tutulum alt tipleri ile oto antikor profilleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bulgular, özellikle Ribozomal P antikorları, ile nöropsikiyatrik tutulumu olan hastaların ilişkisini vurgulamıştır. Ribozomal P antikoru nöbet geçiren hastalarda dikkat çekici şekilde yüksek oranda pozitif saptanmıştır. Bu bulgu, ribozomal P antikorlarının merkezi sinir sistemi (SSS) tutulumu ile ilişkili olduğunu öne süren önceki çalışmaları desteklemektedir. Özellikle Hanly et al. ve Magro-Checa et al. gibi çalışmalarda da ribozomal P'nin psikiyatrik ve konvülsif tutulumlarla ilişkisi vurgulanmıştır[4], [86], [10].

Çalışmada, ribozomal P antikorlarının sadece nöbetle değil, aynı zamanda akut konfüzyonel durum, psikoz ve kognitif disfonksiyon gibi diffüz NPSLE alt tipleriyle olan ilişkisi de dikkat çekicidir.

Ribozomal P antikorlarının akut konfüzyonel durum ile ilişkisi önceki çalışmalarda da sıkça vurgulanmıştır [31], [35], [38], [39]. Özellikle Hanly et al. ve Arinuma et al. tarafından yapılan çalışmalar, bu oto antikoru limbik sistem nöronlarında hücre yüzeyindeki proteinlerle etkileşime girerek nöronal disfonksiyona neden olabileceğini göstermiştir[4], [43], [87]. Ribozomal P antikorları, hücre dışına çıkabilen özel epitoplara tanıyarak sitokin salınımı ve nöroinflamasyonu tetikleyebilir. Bu durum, akut konfüzyonel durum ve diğer diffüz NP tutulumların patogenezinde önemli bir mekanizma olabilir.

Bu çalışmada örneklem kısıtlı olsa da Lupus psikozu ile Ribozomal P antikoru varlığının da anlamlı birliktelik gösterdiğini ortaya koymuştur. Literatürde ribozomal P antikorlarının psikozla da ilişkili olabileceği ve bazı hastalarda psikozun ilk bulgu olabileceği ortaya konmuştur. Özellikle Bonfa et al. tarafından yapılan ilk tanımlamalarda ribozomal P antikorlarının yüksek özgüllükte olduğu bildirilmiş, daha sonra Hanly et al. gibi birçok çalışmayla bu ilişki desteklenmiştir[42], [86], [88].

Bu çalışmada dikkat çeken bir diğer oto antikor grubu histon antikorlarıdır. Histonlar, nükleer DNA'nın düzenlenmesinde görev alırken, anti-histon antikorları bazı lupus formlarında (özellikle ilaç ilişkili Lupus) sıklıkla pozitifleşmektedir. Ancak artan kanıtlar, bu antikorların SSS'ye geçen otoimmün reaktiviteyle ilişkili olabileceğini öne sürmektedir[89]. Özellikle

nöbet ve konfüzyon durumlarında sitotoksik etkiler gösterdiği düşünülen histon antikorları, bu çalışmada anlamlı oranda pozitif saptanmıştır ve bu alt gruplarda patofizyolojik etkileşimleri açıklamaya adaydır [89].

Bu çalışmada nöbet geçiren hastalarda histon antikorların varlığı sıklığının arttığı görülmüştür. Histon antikorlarının nöropsikiyatrik SLE alt tipleriyle ilişkisi daha az araştırılmış olmakla birlikte, son yıllarda artan veriler bu antikorların nöronal immün mekanizmaları etkileyebileceğini düşündürmektedir [89].

Bu çalışmada SSS tutulumu olan hastalarda SSA, Lupus antikoagülanı (LA) ve anti-U1 RNP antikorlarının pozitifliğinin daha yüksek olduğu görülmüş ve bu bulgu literatürle de desteklenmektedir[34], [41], [90].

Anti-SSA antikorları SLE'nin klasik oto antikorları arasında yer alır. Genellikle cilt tutulumu ve Sjögren sendromu ile ilişkilendirilse de bazı çalışmalarda nörolojik tutulum ile de bağ kurulmuştur [31], [35], [38], [39]. Hanly et al. nöropsikiyatrik olaylarla SSA pozitifliği arasında zayıf da olsa istatistiksel ilişki bulmuş, bu durumun beyin endotel hücrelerine karşı oluşan çapraz reaksiyonlarla ilişkili olabileceğini öne sürmüştür[84], [88]. SSA antikorlarının apoptoz sırasında yüzey ekspresyonu gösteren nöral proteinlere bağlanabildiği deneysel modellerde gösterilmiştir, bu da patofizyolojik rolüne işaret etmektedir[91].

Lupus antikoagülanı, Antifosfolipid sendromunun tanısal kriterlerinde yer alan antikorlarından biridir ve SLE hastalarında serebrovasküler olayların (SVO) başlıca nedenidir. LA pozitifliğinin iskemik NPSLE ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu ve LA taşıyan hastalarda MRG'de laküner infarktlar ve beyin atrofi gibi bulguların sık olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir [31], [35], [38], [39]. Cervera et al. nörolojik semptomlu Lupus hastalarının %30'unda LA pozitifliği olduğunu ve bu hastalarda tekrarlayan inme ve baş ağrısı gibi tutulumların daha yaygın olduğunu bildirmiştir[92]. LA antikorlarının, beyin damar endoteliyle etkileşerek mikrotromboz ve vasküler inflamasyon oluşturabileceği bilinmektedir. Bu mekanizma, özellikle SSS tutulumu ile APS'nin örtüşen klinik tablolarını açıklamaktadır [31], [35], [38], [39] [92]. Çalışmamızda nörolojik tutulum, özellikle SSS tutulumu ve SVO alt tipinde LA pozitifliğinin anlamlı birliktelik göstermesi literatürdeki bu bulgular ile uyumludur.

Anti-U1 RNP antikorları tipik olarak Mikst Konnektif Doku Hastalığı (MCTD) ile ilişkilendirilse de, SLE hastalarında da pozitif olabilir ve bazı çalışmalarda nörolojik tutulumla bağ kurulmuştur. Arinuma et al., anti-U1 RNP pozitif SLE hastalarında daha sık nöbet, miyelit

ve duysal bozukluklar geliştiğini göstermiştir[43]. Ugarte-Gil et al. (2015) çalışmasında, anti-U1 RNP pozitifliğinin SLE hastalarında santral ve periferik sinir sistemi tutulumuyla ilişkili olabileceği ve bu hastaların NPSLE riskinin daha yüksek olduğu ifade edilmiştir[93]. Anti-U1 RNP antikorları, çekirdek bileşeni olan snRNP'lere bağlanarak bazı sinir hücrelerinde immün cevapları tetikleyebilir ve böylece nörolojik fonksiyonları etkileyebilir [93].

Çalışmada ayrıca APS varlığının da nörolojik tutulumu olan hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, özellikle serebrovasküler olaylar (SVO) gibi iskemik NPSLE fenotipleriyle antifosfolipid antikor ilişkisini destekleyen geniş literatürle uyumludur (Sanna et al., Unterman et al.)[75], [94]. Bununla birlikte, APS ile ilişkili alt tip analizlerinde sadece genel nörolojik tutulum düzeyinde anlamlılık saptanmaması, alt grup sayılarının kısıtlı olmasından kaynaklanabilir.

Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında nörogörüntüleme bulguları ile oto antikor profilleri arasındaki ilişkiyi araştırmak, hastalığın merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini anlamak açısından büyük önem taşır. Özellikle MRG nöropsikiyatrik SLE tanısında yardımcı olabilirken, serolojik belirteçlerle birlikte değerlendirme, tanısal doğruluğu artırabilir.

Çalışmamızda, anti-ribozomal P antikorları pozitif olan hastalarda görüntüleme bulgularının varlığı daha yüksek oranlarda gözlenmiştir. Literatürde bu antikorum, özellikle limbik sistem, hipokampus ve frontal loblar gibi alanlarda inflamatuvar ve fonksiyonel değişikliklerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir[95]. Bu çalışmada MRG ile saptanan hiperintens lezyonların ve kortikal atrofinin ribozomal P antikoru varlığı ile anlamlı birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Literatürde Emmer et al. ve Appenzeller et al. ribozomal P pozitif hastalarda MRG ile saptanan hiperintens lezyonların, frontal ve temporal bölgelerde daha sık görüldüğünü bildirmiştir[95], [96]. Arinuma et al. çalışmasında, bu antikorların beyin hücre yüzeyinde reseptör benzeri bir yapıya bağlanarak sitokin salınımı ve nöronal disfonksiyon oluşturduğu gösterilmiştir[43].

Çalışmamızdaki bulgularda olduğu gibi literatürde de anti-dsDNA antikorları ile beyinde subkortikal hiperintens lezyonlar arasında korelasyon bildirilmiştir. Bu durum, immün kompleks birikimi ve kompleman aktivasyonunun vaskülopatiye yol açması ile açıklanabilir.

Bu çalışmada ortaya konan Anti-histon antikorlarının görüntüleme bulgularıyla doğrudan ilişkisine dair literatür kısıtlı olsa da, yaygın mikrovasküler hasara bağlı non-spesifik MRG bulgularına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir [31], [35], [38], [39].

Çalışmamızda ortaya konan anti-SSA/Ro pozitifliği ile nörogörüntüleme ilişkisi daha önce literatürde gösterilmemiş olmakla birlikte farklı çalışmalar ve daha büyük örneklemeler ile doğrulanma ihtiyacı mevcuttur.

MRG'de hiperintens lezyonları olan hastaların nöbet, SVO, kognitif disfonksiyon ve baş ağrısı gibi santral sinir sistemi tutulumu olan NPLSE hastalarında daha sık birliktelik göstermesi nöroinflamasyonun bu NP olayların patofizyolojisine etkisini destekler nitelikte olup daha geniş örneklemeler ile diğer NP tutulumlarının değerlendirilmesi ve bulgular ile desteklenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmada kompleman bileşenlerinin düşüklüğü ile NPSLE tutulumları arasında anlamlı bir ilişki ortaya konmamıştır. Aynı şekilde diğer Lupus organ tutulumları ile NPSLE birlikteliği anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Ancak güncel literatürde Hanly et al. çalışmasında, nöropsikiyatrik atak geçiren hastalarda C3 ve C4 düzeylerinin anlamlı şekilde düşük olduğu bildirilmiş ve hipokomplementeminin nörolojik olaylarla paralel seyrettiği vurgulanmıştır[2]. Magro-Checa et al. kompleman düşüklüğünün MRG'de görülen lezyonlarla korele olduğunu ve inflamatuvar NPSLE fenotiplerinde sık görüldüğünü belirtmiştir[10]. Literatürde kardiyak inflamasyonun NPSLE ile birlikte seyrettiği, yaygın vasküler inflamasyon ve sitokin fırtınasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (Roman et al.)[97]. Magro-Checa et al. MRG'de vaskülit özgü diffüz lezyonlar ile sistemik vaskülit birlikteliğini göstermiştir[10].

Çalışmanın Güçlü Yönleri

Nöropsikiyatrik alt tiplerin ayrıntılı olarak sınıflandırılmış olması (ör. nöbet, kognitif disfonksiyon, baş ağrısı, vs.), hem APS hem de klasik oto antikorların (ANA profili) dahil edildiği geniş serolojik değerlendirme, Lojistik regresyon analizi ile yalnızca frekans değil, ilişki gücünün de (Odds ratio) hesaplanması bu çalışmanın güçlü yönleridir.

Sınırlılıklar

Alt grup hasta sayılarının düşüklüğü, özellikle bazı oto antikorlar için anlamlılık elde edilmesini engellemiş olabilir. Retrospektif incelemeye dayalı tasarım, antikorların klinik tablodan önce mi yoksa sonra mı pozitifleştiğini göstermeye izin vermez. Oto antikorların titre düzeyleri yerine yalnızca pozitiflik-negatiflik üzerinden analiz yapılmıştır.

Gelecek Araştırma Alanları

Oto antikorların zamanla seyri ve tedavi yanıtıyla ilişkisi prospektif olarak araştırılmalıdır. Beyin görüntüleme (özellikle MRG) bulguları ile serolojik profiller arasında korelasyon kurulması, patofizyolojiyi aydınlatacaktır. Farklı etnik gruplar ve genetik polimorfizmler ile oto antikor-nörolojik tutulum ilişkisi araştırılmalıdır.

Sonuç

Bu çalışma, sistemik lupus eritematozus hastalarında nörolojik tutulumun bazı spesifik oto antikorlarla anlamlı ilişkiler taşıdığını ortaya koymuştur. Özellikle anti-ribozomal P, SSA, U1-RNP, histon ve aPL belirteçleri, hastalarda nörolojik komplikasyonların öngörülmesinde faydalı olabilir. Serolojik profillemenin klinik değerlendirme ile birlikte ele alınması, erken tanı ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımları açısından önem taşımaktadır.

8. KAYNAKÇA

- [1] “The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes,” *Arthritis Rheum*, vol. 42, no. 4, pp. 599–608, Apr. 1999, doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F.
- [2] J. G. Hanly, “The neuropsychiatric SLE SLICC inception cohort study,” 2008. doi: 10.1177/0961203308097568.
- [3] A. Bortoluzzi *et al.*, “Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus,” *Rheumatology (United Kingdom)*, vol. 54, no. 5, pp. 891–898, Apr. 2014, doi: 10.1093/rheumatology/keu384.
- [4] J. G. Hanly *et al.*, “Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus,” *Ann Rheum Dis*, vol. 70, no. 10, pp. 1726–1732, Oct. 2011, doi: 10.1136/ard.2010.148502.
- [5] H. Fragoso-Loyo *et al.*, “Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis,” *PLoS One*, vol. 3, no. 10, Oct. 2008, doi: 10.1371/journal.pone.0003347.
- [6] M. Y. Choi, R. D. FitzPatrick, K. Buhler, M. Mahler, and M. J. Fritzler, “A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus,” Mar. 01, 2020, *Elsevier B.V.* doi: 10.1016/j.autrev.2020.102463.
- [7] M. B. Magalhães, L. M. Da Silva, J. C. Voltarelli, E. A. Donadi, and P. Louzada, “Lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus are associated with disease activity irrespective of the presence of neuropsychiatric manifestations,” *Scand J Rheumatol*, vol. 36, no. 6, pp. 442–447, 2007, doi: 10.1080/03009740701482768.
- [8] S. Sato *et al.*, “Symptom-specific autoantibodies in NPSLE Autoantibodies associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus : the quest for symptom-specific biomarkers,” 2020.
- [9] T. Hawro, A. Bogucki, M. Krupińska-Kun, M. Maurer, and A. Woźniacka, “Intractable headaches, ischemic stroke, and seizures are linked to the presence of anti-β2GPI antibodies in patients with systemic lupus erythematosus,” *PLoS One*, vol. 10, no. 3, Mar. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0119911.

- [10] C. Magro-Checa, R. A. Schaarenburg, H. J. L. Beart, T. W. J. Huizinga, G. M. Steup-Beekman, and L. A. Trouw, "Complement levels and anti-C1q autoantibodies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus," *Lupus*, vol. 25, no. 8, pp. 878–888, Jul. 2016, doi: 10.1177/0961203316643170.
- [11] S. Sciascia, M. L. Bertolaccini, D. Roccatello, M. A. Khamashta, and G. Sanna, "Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review," *J Neurol*, vol. 261, no. 9, pp. 1706–1714, Sep. 2014, doi: 10.1007/s00415-014-7406-8.
- [12] M. Aringer *et al.*, "2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus," *Arthritis and Rheumatology*, vol. 71, no. 9, pp. 1400–1412, Sep. 2019, doi: 10.1002/art.40930.
- [13] M. Petri *et al.*, "Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus," *Arthritis Rheum*, vol. 64, no. 8, pp. 2677–2686, 2012, doi: 10.1002/art.34473.
- [14] Bortoluzzi A, Silvagni E, Furini F, Piga M, Govoni M. "Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of the evidence." *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):146-55
- [15] E. M. Tan *et al.*, "THE 1982 REVISED CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS."
- [16] M. Y. Choi *et al.*, "Longitudinal analysis of ANA in the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort," *Ann Rheum Dis*, vol. 81, no. 8, pp. 1143–1150, Aug. 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222168.
- [17] L. Cinquanta, N. Bizzaro, and G. Pesce, "Standardization and Quality Assessment Under the Perspective of Automated Computer-Assisted HEp-2 Immunofluorescence Assay Systems," Feb. 25, 2021, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fimmu.2021.638863.
- [18] T. Jitsukawa, S. Nakajima, J. Usui, and H. Watanabe, "Detection of Anti-Nuclear Antibodies From Patients With Systemic Rheumatic Diseases by ELISA Using HEp-2 Cell Nuclei."
- [19] S. Blomberg, L. Ronnblom, A. C. Wallgren,² B Nilsson³, and A. Karlsson-Parra², "Anti-SSA/Ro Antibody Determination by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay as a Supplement to Standard Immunofluorescence in Antinuclear Antibody Screening."
- [20] N. Bizzaro *et al.*, "Antibodies to the lens and cornea in anti-DFS70-positive subjects," in *Annals of the New York Academy of Sciences*, Blackwell Publishing Inc., 2007, pp. 174–183. doi: 10.1196/annals.1381.019.

- [21] E. Gómez-Bañuelos, A. Fava, and F. Andrade, “An update on autoantibodies in systemic lupus erythematosus,” Mar. 01, 2023, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1097/BOR.0000000000000922.
- [22] N. Agmon-Levin *et al.*, “International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies,” *Ann Rheum Dis*, vol. 73, no. 1, pp. 17–23, Jan. 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203863.
- [23] S. Blomberg, L. Ronnblom, A. C. Wallgren,² B Nilsson³, and A. Karlsson-Parra², “Anti-SSA/Ro Antibody Determination by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay as a Supplement to Standard Immuno⁺uorescence in Antinuclear Antibody Screening.”
- [24] D. Nagliya, C. Castellano, M. L. Demory, and M. M. Kesselman, “Sjogren’s Antibodies and Neonatal Lupus: A Scoping Review,” *Cureus*, Jun. 2024, doi: 10.7759/cureus.62528.
- [25] R. L. Rubin, S. A. Bell, R. W. Burlingame, and W. M. Keck, “Autoantibodies Associated with Lupus Induced by Diverse Drugs Target a Similar Epitope in the (H2A-H2B)-DNA Complex.”
- [26] E. Benito-Garcia *et al.*, “Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: Anti-Sm and Anti-RNP antibody tests,” Dec. 15, 2004. doi: 10.1002/art.20836.
- [27] M. Abu-Shakra, D. D. Gladman, M. B. Urowitz, and V. Farewell, “Anticardiolipin Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Laboratory Correlations.”
- [28] M. Barbhaiya *et al.*, “The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria,” *Arthritis and Rheumatology*, vol. 75, no. 10, pp. 1687–1702, Oct. 2023, doi: 10.1002/art.42624.
- [29] B. Giannakopoulos, F. Passam, Y. Ioannou, and S. A. Krilis, “How we diagnose the antiphospholipid syndrome,” *Blood*, vol. 113, no. 5, pp. 985–994, Jan. 2009, doi: 10.1182/blood-2007-12-129627.
- [30] S. Almaani, A. Meara, and B. H. Rovin, “Update on lupus nephritis,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 12, no. 5, pp. 825–835, 2017, doi: 10.2215/CJN.05780616.
- [31] T. E. Rice-Canetto, S. J. Joshi, K. A. Kyan, and J. Siddiqi, “Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review,” *Cureus*, Jun. 2024, doi: 10.7759/cureus.61678.
- [32] H. Ainiala *et al.*, “Validity of the New American College of Rheumatology Criteria for Neuropsychiatric Lupus Syndromes: A Population-Based Evaluation,” 2001.

- [33] G. C. Y. Fong and J. K. Y. Fong, "Recent advances in the diagnosis and management of epilepsy," in *Hong Kong Medical Journal*, 2001, pp. 73–84. doi: 10.1038/s41584-024-01163-z.
- [34] E. Muscal and R. L. Brey, "Neurologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adults," Feb. 2010. doi: 10.1016/j.ncl.2009.09.004.
- [35] H. Jeltsch-David and S. Muller, "Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Pathogenesis and biomarkers," Jan. 01, 2014, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/nrneurol.2014.148.
- [36] S. G. West, W. Emlen, M. H. Wener, and B. L. Kotzin, "Neuropsychiatric Lupus Erythematosus: A 10-Year Prospective Study on the Value of Diagnostic Tests."
- [37] P. Efthimiou and M. Blanco, "Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers," 2009. doi: 10.1007/s10165-009-0198-5.
- [38] O. N. Pamuk, A. A. Raza, and S. Hasni, "Neuropsychiatric lupus in late- and early-onset systemic lupus erythematosus patients: a systematic review and meta-analysis," Jan. 01, 2024, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/rheumatology/kead297.
- [39] S. Kivity, N. Agmon-Levin, G. Zandman-Goddard, J. Chapman, and Y. Shoenfeld, "Neuropsychiatric lupus: A mosaic of clinical presentations," Mar. 04, 2015, *BioMed Central Ltd*. doi: 10.1186/s12916-015-0269-8.
- [40] L. D. Heinlen *et al.*, "Ribosomal P autoantibodies are present before SLE onset and are directed against non-C-terminal peptides," *J Mol Med*, vol. 88, no. 7, pp. 719–727, Jul. 2010, doi: 10.1007/s00109-010-0618-1.
- [41] W. Geng *et al.*, "Predictive factors of psychiatric syndrome in patients with systemic lupus erythematosus," *Front Immunol*, vol. 15, 2024, doi: 10.3389/fimmu.2024.1323209.
- [42] E. Bonfa, N. Brot, and A. B. Elkon, "Lupus Anti-Ribosomal P Peptide Antibodies Show Limited Heterogeneity and Are Predominantly of the IgG, and IgG, subclasses," 1987.
- [43] Y. Arinuma, T. Yanagida, and S. Hirohata, "Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus," *Arthritis Rheum*, vol. 58, no. 4, pp. 1130–1135, Apr. 2008, doi: 10.1002/art.23399.
- [44] E. Manca, "Autoantibodies in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus (NPSLE): Can They Be Used as Biomarkers for the Differential Diagnosis of This Disease?," Oct. 01, 2022, *Springer*. doi: 10.1007/s12016-021-08865-2.

- [45] N. Schwartz, A. D. Stock, and C. Putterman, “Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions,” Mar. 01, 2019, *Nature Publishing Group*. doi: 10.1038/s41584-018-0156-8.
- [46] D. Nikolopoulos, A. Fanouriakis, and D. T. Boumpas, “Cerebrovascular events in systemic lupus erythematosus: Diagnosis and management,” Mar. 01, 2019, *Greek Rheumatology Society and Professional Association of Rheumatologists*. doi: 10.31138/mjr.30.1.7.
- [47] W. Fan, Z. Zhou, L. Lu, S. Chen, and C. Bao, “Clinical manifestations of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in Chinese patients,” *Arch Rheumatol*, vol. 29, no. 2, pp. 88–93, Sep. 2014, doi: 10.5606/ArchRheumatol.2014.4051.
- [48] W. J. Powers *et al.*, “Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association,” Dec. 01, 2019, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
- [49] J. C. Hemphill *et al.*, “Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association,” Jul. 04, 2015, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1161/STR.0000000000000069.
- [50] M. C. Johansen, “The Future of Ischemic Stroke Diagnosis and a Review of Underrecognized Ischemic Stroke Etiologies,” Apr. 01, 2023, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1007/s13311-023-01383-3.
- [51] M. G. Tektonidou *et al.*, “EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults,” *Ann Rheum Dis*, vol. 78, no. 10, pp. 1296–1304, Oct. 2019, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
- [52] D. Erkan *et al.*, “Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals,” *Arthritis Rheum*, vol. 56, no. 7, pp. 2382–2391, Jul. 2007, doi: 10.1002/art.22663.
- [53] V. Pengo *et al.*, “Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: A multicenter prospective study,” *Blood*, vol. 118, no. 17, pp. 4714–4718, Oct. 2011, doi: 10.1182/blood-2011-03-340232.
- [54] V. Pengo *et al.*, “Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome,” *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 8, no. 2, pp. 237–242, Feb. 2010, doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x.

- [55] M. J. Cuadrado *et al.*, “Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: A prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS),” *Rheumatology (United Kingdom)*, vol. 53, no. 2, pp. 275–284, Feb. 2014, doi: 10.1093/rheumatology/ket313.
- [56] G. Drozdinsky, E. Hadar, A. Shmueli, R. Gabbay-Benziv, and S. Shiber, “Obstetric antiphospholipid syndrome and long term arterial thrombosis risk,” *J Thromb Thrombolysis*, vol. 44, no. 3, pp. 371–375, Oct. 2017, doi: 10.1007/s11239-017-1526-9.
- [57] A. Rodriguez-Hernandez, J. Ortiz-Orendain, L. E. Alvarez-Palazuelos, L. Gonzalez-Lopez, J. I. Gamez-Nava, and M. G. Zavala-Cerna, “Seizures in systemic lupus erythematosus: A scoping review,” Mar. 01, 2021, *W.B. Saunders Ltd*. doi: 10.1016/j.seizure.2021.02.021.
- [58] G. C. Y. Fong and J. K. Y. Fong, “Recent advances in the diagnosis and management of epilepsy,” in *Hong Kong Medical Journal*, 2001, pp. 73–84. doi: 10.1038/s41584-024-01163-z.
- [59] V. Patel, “The Challenge of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: From Symptoms to Therapeutic Strategies,” Jun. 01, 2024, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/diagnostics14111186.
- [60] D. Nikolopoulos *et al.*, “Demyelinating Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: Data From the ‘Attikon’ Lupus Cohort,” *Front Neurol*, vol. 13, May 2022, doi: 10.3389/fneur.2022.889613.
- [61] E. Chessa, M. Piga, A. Floris, A. Mathieu, and A. Cauli, “Demyelinating syndrome in SLE: review of different disease subtypes and report of a case series,” 2017.
- [62] M. Piga, E. Chessa, M. T. Peltz, A. Floris, A. Mathieu, and A. Cauli, “Demyelinating syndrome in SLE encompasses different subtypes: Do we need new classification criteria? Pooled results from systematic literature review and monocentric cohort analysis,” *Autoimmun Rev*, vol. 16, no. 3, pp. 244–252, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.autrev.2017.01.011.
- [63] J. Feld, O. E. Tayer-Shifman, J. Su, M. Anderson, and Z. Touma, “Primary headache in SLE –systematic review and meta-analysis,” *Semin Arthritis Rheum*, vol. 69, Dec. 2024, doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152566.
- [64] E. Samy, E. S. Zahran, M. Sabry, and H. Elshony, “Headaches in SLE patients: a cross-sectional analysis of clinical, immunological, and Radiological Correlations,” *BMC Rheumatol*, vol. 8, no. 1, Dec. 2024, doi: 10.1186/s41927-024-00424-4.

- [65] G. Elolemy, A. Al Rashidi, D. Youssry, H. Elziat, and E. Baraka, "Headache in patients with systemic lupus erythematosus: characteristics, brain MRI patterns, and impact," *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, vol. 48, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/s43166-021-00078-x.
- [66] A. Zabala, M. Salgueiro, O. Sáez-Atxukarro, J. Ballesteros, G. Ruiz-Irastorza, and R. Segarra, "Cognitive impairment in patients with neuropsychiatric and non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis," Jul. 01, 2018, *Cambridge University Press*. doi: 10.1017/S1355617718000073.
- [67] L. El Khoury, A. Zarfeshani, and B. Diamond, "Using the mouse to model human diseases: Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus," *Journal of Rheumatology*, vol. 47, no. 7, pp. 1145–1149, Jul. 2020, doi: 10.3899/jrheum.200410.
- [68] C. Wu *et al.*, "Advanced neuroimaging in systemic lupus erythematosus: identifying biomarkers for cognitive dysfunction," 2025, *Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*. doi: 10.1007/s00234-025-03619-9.
- [69] L. Massardo *et al.*, "Anti-N-methyl-D-aspartate receptor and anti-ribosomal-P autoantibodies contribute to cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus," *Lupus*, vol. 24, no. 6, pp. 558–568, May 2015, doi: 10.1177/0961203314555538.
- [70] O. E. Tayer-Shifman *et al.*, "Validity Evidence for the Use of Automated Neuropsychologic Assessment Metrics As a Screening Tool for Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus," *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 72, no. 12, pp. 1809–1819, Dec. 2020, doi: 10.1002/acr.24096.
- [71] M. Tsukamoto, M. Shimamoto, T. Terashima, and N. Seta, "Aseptic meningitis with systemic lupus erythematosus: Case Report and review of the literature," *Arch Rheumatol*, vol. 34, no. 1, pp. 108–111, Mar. 2019, doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.7026.
- [72] R. M. Sierra-Merlano, Ó. Iglesias-Jiménez, P. M. Blanco-Pertuz, G. C. Pérez-Mingan, and A. J. Sanjuanelo-Fontalvo, "Extensive Longitudinal Transverse Myelitis in Systemic Lupus Erythematosus: Presentation of a Case and Literature Review," *Cureus*, Jul. 2023, doi: 10.7759/cureus.42053.
- [73] Yoon S, Kang DH, Choi TY. "Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: diagnosis and treatment." *J Rheum Dis*. 2019;26(2):93-103
- [74] J. F. Baizabal-Carvallo, C. Bonnet, and J. Jankovic, "Movement disorders in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome," *J Neural Transm*, vol. 120, no. 11, pp. 1579–1589, Nov. 2013, doi: 10.1007/s00702-013-1023-z.

- [75] A. Unterman, J. E. S. Nolte, M. Boaz, M. Abady, Y. Shoenfeld, and G. Zandman-Goddard, "Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis," *Semin Arthritis Rheum*, vol. 41, no. 1, pp. 1–11, Aug. 2011, doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.001.
- [76] J. G. Hanly *et al.*, "Mood disorders in systemic lupus erythematosus: Results from an international inception cohort study," *Arthritis and Rheumatology*, vol. 67, no. 7, pp. 1837–1847, Jul. 2015, doi: 10.1002/art.39111.
- [77] L. Duca, N. A. Roman, P. Ifteni, and A. Teodorescu, "One-Year Outcomes for Depression and Anxiety in SLE Patients," *Biomedicines*, vol. 12, no. 3, Mar. 2024, doi: 10.3390/biomedicines12030484.
- [78] R. Bai *et al.*, "Depressive and Anxiety Disorders in Systemic Lupus Erythematosus Patients without Major Neuropsychiatric Manifestations," *J Immunol Res*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/2829018.
- [79] L. Zhang, T. Fu, R. Yin, Q. Zhang, and B. Shen, "Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis," *BMC Psychiatry*, vol. 17, no. 1, Feb. 2017, doi: 10.1186/s12888-017-1234-1.
- [80] B. Shen *et al.*, "The correlations of disease activity, socioeconomic status, quality of life, and depression/anxiety in Chinese patients with systemic lupus erythematosus," *Clin Dev Immunol*, vol. 2013, 2013, doi: 10.1155/2013/270878.
- [81] F. S. Cardwell *et al.*, "A qualitative investigation of the experiences of patients living with antiphospholipid antibodies," *Lupus*, vol. 33, no. 10, pp. 1043–1058, Sep. 2024, doi: 10.1177/09612033241265545.
- [82] P. Paholpak, P. Rangseekajee, and C. Foocharoen, "Characteristics, treatments and outcome of psychosis in Thai SLE patients," *J Psychosom Res*, vol. 73, no. 6, pp. 448–451, Dec. 2012, doi: 10.1016/j.jpsychores.2012.08.006.
- [83] Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. 'Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current approaches and future perspectives'. *Drugs*. 2016;76(5):459-483
- [84] J. G. Hanly *et al.*, "Peripheral Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study," *Arthritis and Rheumatology*, vol. 72, no. 1, pp. 67–77, Jan. 2020, doi: 10.1002/art.41070.
- [85] "Statistics textbooks in the," 2007.
- [86] J. G. Hanly *et al.*, "Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: Results from an international inception cohort study," *Arthritis Rheum*, vol. 58, no. 3, pp. 843–853, Mar. 2008, doi: 10.1002/art.23218.

- [87] E. Ogawa, T. Nagai, Y. Sakuma, Y. Arinuma, and S. Hirohata, "Association of antibodies to the NR1 subunit of N-methyl-D-aspartate receptors with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus," *Mod Rheumatol*, vol. 26, no. 3, pp. 377–383, May 2016, doi: 10.3109/14397595.2015.1083163.
- [88] J. G. Hanly *et al.*, "Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: An international inception cohort study," *Arthritis Rheum*, vol. 56, no. 1, pp. 265–273, Jan. 2007, doi: 10.1002/art.22305.
- [89] R. Aly, X. Zeng, and K. Upadhyay, "Drug-Induced Lupus Secondary to Ethosuximide in Association with Acute Tubulointerstitial Nephritis and Nephrotic Syndrome," *Pediatr Rep*, vol. 14, no. 2, pp. 190–199, Jun. 2022, doi: 10.3390/pediatric14020026.
- [90] L. Lin, H. Hang, J. Zhang, J. Lu, D. Chen, and J. Shi, "Clinical significance of anti-SSA/Ro antibody in Neuromyelitis optica spectrum disorders," *Mult Scler Relat Disord*, vol. 58, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.msard.2022.103494.
- [91] B. D. Poole, R. H. Scofield, J. B. Harley, and J. A. James, "Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus," Feb. 2006. doi: 10.1080/08916930500484849.
- [92] R. Cervera *et al.*, "Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients," *Arthritis Rheum*, vol. 46, no. 4, pp. 1019–1027, 2002, doi: 10.1002/art.10187.
- [93] M. F. Ugarte-Gil *et al.*, "Circulating CD4+CD28null and extra-thymic CD4+CD8+ double positive T cells are independently associated with disease damage in systemic lupus erythematosus patients," *Lupus*, vol. 25, no. 3, pp. 233–240, Mar. 2016, doi: 10.1177/0961203315604910.
- [94] G. Sanna *et al.*, "Neuropsychiatric Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence and Association with Antiphospholipid Antibodies," 2025. [Online]. Available: www.jrheum.org
- [95] B. J. Emmer *et al.*, "Detection of change in cns involvement in neuropsychiatric SLE: A magnetization transfer study," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 24, no. 4, pp. 812–816, Oct. 2006, doi: 10.1002/jmri.20706.
- [96] S. Appenzeller, F. Cendes, and L. T. L. Costallat, "Acute psychosis in systemic lupus erythematosus," *Rheumatol Int*, vol. 28, no. 3, pp. 237–243, Jan. 2008, doi: 10.1007/s00296-007-0410-x.
- [97] M. J. Roman *et al.*, "From the Divisions of Cardiology," 2003. [Online]. Available: www.nejm.org