



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARINDA
JACCOUD ARTROPATİSİNİN SIKLIĞI,
KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ CEVABININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ:
KESİTSEL, GÖZLEMSEL ÇALIŞMA**

Dr. İpek ÇINAR ERMİŞ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2025**



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARINDA
JACCOUD ARTROPATİSİNİN SIKLIĞI,
KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ CEVABININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ:
KESİTSEL, GÖZLEMSEL ÇALIŞMA**

Dr. İpek ÇINAR ERMİŞ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Umut KALYONCU**

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2025**

TEŞEKKÜR

Çalışmadan çok önce de her türlü bilgi ve birikimini biz öğrencilerine aktarmaktan çekinmeyen, akademik hayatta ve günlük tıp pratiğinde deneyimleriyle bizi aydınlatan, bu uzun ve meşakkatli tez sürecinin başından sonuna her dâim yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Umut Kalyoncu'ya;

Bu günlere gelmemde sonsuz emeği olan, uzakta olsalar da varlıklarını her ân yanımda hissettiğim en değerlilerim canım babam Cemal Kadri Çınar, annem Mesude Sibel Çınar, ablam Pınar Çınar Türker'e;

Bu süreçte en büyük destekçim olan, sabrı, sevgisi ve anlayışıyla varlığına minnettar olduğum sevgili eşim Oğuzcan Ermiş'e;

Tez yolculuğunun benim için daha rahat geçmesine vesile olan Uzm. Dr. Mustafa Ekici'ye ve HÜTF Romatoloji yandal asistanları ile HÜTF İç Hastalıkları asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. İpek Çınar Ermiş
Ankara, 2025

ÖZET

Ermış Çınar I. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında Jaccoud Artropatisinin Sıklığı, Klinik Özellikleri ve Tedavi Cevabının Retrospektif Değerlendirilmesi: Kesitsel, Gözlemsel Çalışma. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2025. Çalışmanın amacı,

Jaccoud Artropatisi (JA) saptanan Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) hastalarının sıklığı, klinik ve radyolojik özellikleri ile JA gelişiminde etkili olabilecek demografik, klinik, laboratuvar risk faktörlerinin ve tedavi tercihlerinin analizidir. Çalışmaya, Nisan 2024 – Aralık 2024 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Polikliniğine başvuran dahil etme kriterlerini sağlayan 98 SLE hastası alındı. Retrospektif olarak toplanan veriler uygun istatistik yöntemlerle analiz edildi.

98 hastanın 10'unda (%10) JA mevcuttu. 1 hastada (%10) SLE tanısından önce, 2 hastada (%20) SLE tanısıyla eş zamanlı JA saptandı. Hastaların tanı anından bu yana JA fark etme süresi ortalama 7,5 yıl (± 6.1 , ortanca: 9,5, min: -1, max: 16) olarak hesaplandı. En sık PİF (%80), ikinci sıklıkta el bileği ve ayak bileği (%40), üçüncü sıklıkta MKF ve diz (%30) tutulumu görüldü. Hastaların konvansiyonel grafilerinin tamamında (%100) erozyon saptanmazken; MR görüntüleri olan 7 hastanın 7'sinde (%100) sinovit, 6'sında (%85.7) tenosinovit, 3'ünde (%42.8) subluksasyon, 1 tanesinde (%14.3) milimetrik erozyon saptandı. JA hastalarında HAQ skoru ortalama 0.3 (± 0.46) olarak hesaplandı. Hastaların ortalama SDI skoru 5.6 (± 3.37), SLEDAI skoru 4,5 (± 5.72 , ort. 2 min: 0, maks:18), HAQ skoru 0.3 (± 0.46) olarak hesaplandı. JA hastalarında, JA dışı artriti ve artraljisi olan hastalara kıyasla 11.9 kat daha sık serözit varlığı saptandı. ($p=0.005$) Nörolojik tutulum; JA grubunda JA dışı eklem tutulumu olan hastalara karşılaştırıldığında 8.5 kat daha yüksek saptandı. ($p=0.02$) JA hastalarında, JA dışı artrit saptanan gruba kıyasla SS-B pozitifliği ($p=0.05$), tanı anında C4 düşüklüğü ($p=0.004$), tanı anından bu yana lenfopeni ($p=0.02$) daha sık görüldü.

Anahtar kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, Jaccoud Artropatisi, nörolojik tutulum, serözit

ABSTRACT

Ermış Çınar I. Prevalence, Clinical Characteristics, and Treatment Response of Jaccoud's Arthropathy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Cross-sectional, Observational Study. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Specialty Thesis. Ankara, 2025.

The aim of this study was to analyze the prevalence, clinical and radiological features of Jaccoud's Arthropathy (JA) in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE), as well as to evaluate demographic, clinical, and laboratory risk factors and treatment preferences potentially associated with the development of JA. The study included 98 SLE patients who met the inclusion criteria and presented to the Hacettepe University Rheumatology Outpatient Clinic between April 2024 and December 2024. Data collected retrospectively were analyzed using appropriate statistical methods. JA was identified in 10 out of 98 patients (10%). JA was detected before the diagnosis of SLE in 1 patient (10%), and simultaneously with the diagnosis in 2 patients (20%). The average time from SLE diagnosis to JA recognition was 7.5 years (± 6.1 , median: 9.5, min: -1, max: 16). The most frequently involved joint was the PIP (80%), followed by the wrist and ankle (40%), and then the MCP and knee (30%). No erosions were observed in conventional radiographs of any patients (100%). However, among the 7 patients with MRI scans, synovitis was present in all (100%), tenosynovitis in 6 (85.7%), subluxation in 3 (42.8%), and millimetric erosion in 1 (14.3%). The mean HAQ score in JA patients was 0.3 (± 0.46). The average SDI score was 5.6 (± 3.37), the mean SLEDAI score was 4.5 (± 5.72 , median: 2, min: 0, max: 18), and the HAQ score was 0.3 (± 0.46). Compared to patients with non-JA arthritis or arthralgia, those with JA were 11.9 times more likely to have serositis ($p=0.005$). Neurological involvement was 8.5 times more common in the JA group compared to patients with non-JA joint involvement ($p=0.02$). Additionally, JA patients had significantly higher rates of SS-B positivity ($p=0.05$), low C4 levels at diagnosis ($p=0.004$), and lymphopenia since diagnosis ($p=0.02$) compared to the non-JA arthritis group.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Jaccoud's arthropathy, neurological involvement, serositis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sistemik Lupus Eritematozus	4
2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi	4
2.1.2. Etyoloji	4
2.1.3. Patogenez	7
2.1.4. Tanı, Klinik ve Kas-İskelet Sistemi Tutulumları	7
2.1.5. SLE Eklem Dışı Tutulumları	10
2.1.6. SLE İlişkili Laboratuvar Bulguları	16
2.1.7. Lupusta Kullanılan Ölçekler	17
2.1.8. SLE’de Sistemik Tutulumlara Yönelik Tedaviler	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
3.1. Çalışma Popülasyonu ve Hasta Seçimi	25
3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	25
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Özellikleri	25
3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Klinik Özellikleri	26
3.2.3. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Eklem Tutulum Paternleri	27
3.2.4. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Laboratuvar Özellikleri	29
3.3. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tedavi Özellikleri	30
3.4. Çalışmaya Dahil Edilen Jaccoud Artropatisi Saptanan Hastalarda Kullanılan Ölçekler	31
3.4.1. SLE Hastalık Aktivite Ölçeği	31
3.4.2. SLE Hasar Ölçeği [45]	32

3.4.3. SLE Fonksiyonel Durum Ölçeği	33
3.5. İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1. Tüm Hastaların Genel Özellikleri	34
4.1.1. Çalışma Popülasyonu	34
4.1.2. Demografik Özellikler	34
4.1.3. Eklem Dışı Klinik Bulgular	35
4.1.4. SLE ilişkili Laboratuvar Bulguları	35
4.1.5. SLE ve Tedavi Seçenekleri	36
4.2. Eklem Tutulumu Saptanan Hastaların Özellikleri	45
4.2.1. Eklem Tutulumu Saptanan Hasta Popülasyonu	45
4.2.2. Eklem Tutulumu Saptanan Hastaların Demografik Özellikleri	45
4.2.3. Eklem Dışı Klinik Bulgular	46
4.2.4. Artrit veya Artralji Yerleri	46
4.2.5. Laboratuvar Parametreleri	46
4.3. SLE ve JA Olan Hastaların Özellikleri	60
4.3.1. Demografik Özellikler	60
4.3.2. Eklem Dışı Klinik Bulgular	60
4.3.3. Laboratuvar Bulguları	61
4.3.4. JA ilişkin Eklem Klinik, Radyolojik, Fonksiyonel Özellikleri	63
5. TARTIŞMA	105
6. KISITLILIKLAR	110
7. SONUÇLAR	111
8. KAYNAKLAR	113

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology
AFAS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
AKA IgG	: Antikardiyolipin Antikor IgG
AKA IgM	: Antikardiyolipin Antikor IgM
ANA	: Antinükleer Antikor
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
AVN	: Avasküler nekroz
AZA	: Azatioprin
BILAG	: British Isles Lupus Assessment Group
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CQ	: Klorokin
CYC	: Siklofosfamid
DHEA-S	: Dihidroepiandrosteron Sülfat
İİF	: Distal interfalangeal
DLE	: Diskoid Lupus Eritematozus
DMARD	: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
dsDNA	: double stranded-DNA
ECLAM	: European Consensus Lupus Activity Measurements
EKG	: Elektrokardiyogram
ENA	: Extractable Nuclear Antigens
FDG	: Fluorodeoksiglukoz
GBS	: Guillain Barre Sendromu
G-CSF	: Granulocyte-Colony Stimulating Factor
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HCQ	: Hidroksiklorokin
HFS	: Hemofagositik Sendrom
HLA	: Human Leukocyte Antigen
İİF	: İnterfalangeal
İİFN	: İnterferon

İL1α	: İnterlökin 1-alfa
ISN/RPS	: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
İTP	: İmmün Trombositopenik Purpura
İViG	: İntravenöz İmmünglobulin
JA	: Jaccoud Artropatisi
KMK	: Karpometakarpal
LAK	: Lupus Antikoagülan
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LEF	: Leflunomid
mg	: Miligram
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MKF	: Metakarpofalangeal
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MPA	: Mikofenolik Asit
MPZ	: Metilprednizolon
MR	: Manyetik rezonans
MTF	: Metatarsofalangeal
MTX	: Metotreksat
NK	: Natural Killer
NSAİİ	: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç
OR	: Odds ratio
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PİF	: Proksimal interfalangeal
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
RA	: Romatoid Artrit
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RF	: Romatoid Faktör
RTX	: Rituksimab
SDI	: SLICC Damage Index
SjS	: Sjögren Sendromu
SLAM-R	: Systemic Lupus Activity Measure, Revised

SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAI	: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	: Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SPF	: Sun Protection Factor
SSk	: Sistemik Sklerozis
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVO	: Serebrovasküler Olay
TME	: Temporomandibüler eklem
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
USG	: Ultrasonografi
UV	: Ultraviyole
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Çalışma popülasyonu	34
Şekil 2. Eklem tutulumu saptanan hasta popülasyonu	45
Şekil 3. JA hastasının XR ve MR görüntüleri - 1.	100
Şekil 4. JA hastasının XR ve MR görüntüleri – 2.	101
Şekil 5. JA Hastalarının El Eklemlerinde Saptanan Tenosinovit, Sinovit, Subluksasyon Lokalizasyonları ve Yüzdeleri (MRG Bulgularına Göre)	102
Şekil 6. JA Hastalarının Deforme ve Redükte Edilebilen Eklem Yerleri	103
Şekil 7. JA Hastalarının Artrit ve Artralji Yerleri	104

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 1.1. SLE hastalarının eklem tutulumlarına göre demografik özellikleri	37
Tablo 1.2. SLE hastalarının eklem tutulumlarına göre eklem dışı klinik bulguları	38
Tablo 1.3.1. SLE hastalarının eklem gruplarına göre SLE ilişkili laboratuvar parametreleri karşılaştırması - 1	39
Tablo 1.3.2. SLE hastalarının eklem gruplarına göre SLE ilişkili laboratuvar parametreleri karşılaştırması - 2	41
Tablo 1.4. SLE hastalarının eklem gruplarına göre tedavi özellikleri	43
Tablo 2.1. Artriti olan ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların demografik özellikleri	47
Tablo 2.2. Artriti olan ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların eklem dışı klinik bulguları	48
Tablo 2.3.1. Artriti olan ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 1	49
Tablo 2.3.2. Artriti olan ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 2	51
Tablo 3.1. Artrit ve artralji olan ile hiç eklem tutulumu olmayan hastaların demografik özellikleri	53
Tablo 3.2. Artrit ve artralji olan ile hiç eklem tutulumu olmayan hastaların eklem dışı klinik bulguları	54
Tablo 3.3.1. Artrit ve artralji olan ile hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 1	55
Tablo 3.3.2. Artrit ve artralji olan ile hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 2	57
Tablo 4. Artrit yerleri	59
Tablo 5. Artralji yerleri	59
Tablo 6. Multivariate Analizler	64
Tablo 7.1. JA vs Hiç eklem tutulumu olmayan hastaların demografik özellikleri	65
Tablo 7.2. JA vs Hiç eklem tutulumu olmayan hastaların eklem dışı klinik bulguları	66
Tablo 7.3.1. JA vs Hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 1	67

Tablo 7.3.2.	JA vs Hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri – 2	69
Tablo 8.1.	JA vs JA dışı artriti olan hastaların demografik özellikleri	71
Tablo 8.2.	JA vs JA dışı artriti olan hastaların hastaların eklem dışı klinik bulguları	72
Tablo 8.3.1.	JA vs JA dışı artriti olan hastaların laboratuvar parametreleri - 1	73
Tablo 8.3.2.	JA vs JA dışı artriti olan hastaların laboratuvar parametreleri – 2	75
Tablo 9.1.	JA vs Artralji olan hastaların demografik özellikleri	77
Tablo 9.2.	JA vs Artralji olan hastaların hastaların eklem dışı klinik bulguları	78
Tablo 9.3.1.	JA vs Artralji olan hastaların laboratuvar parametreleri - 1	79
Tablo 9.3.2.	JA vs Artralji olan hastaların laboratuvar parametreleri – 2	81
Tablo 10.1.	JA vs JA dışı artrit, artralji ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların demografik özellikleri	83
Tablo 10.2.	JA vs JA dışı artrit, artralji ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların eklem dışı klinik bulguları	84
Tablo 10.3.1.	JA vs JA dışı artrit, artralji ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 1	85
Tablo 10.3.2.	JA vs JA dışı artrit, artralji ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri – 2	87
Tablo 11.1.	JA vs JA dışı artrit ve artralji olan hastaların demografik özellikleri	89
Tablo 11.2.	JA vs JA dışı artrit ve artralji olan hastaların eklem dışı klinik bulguları	90
Tablo 11.3.1.	JA vs JA dışı artrit ve artralji olan hastaların laboratuvar parametreleri - 1	91
Tablo 11.3.2.	JA vs JA dışı artrit ve artralji olan hastaların laboratuvar parametreleri – 2	93
Tablo 12.	JA hastalarının klinik, laboratuvar, radyolojik özellikleri	95
Tablo 13.	JA hastalarının eklem tutulum paterni	98

1. GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), otoantikor üretimi ve değişken organ tutulumlarıyla karakterize kronik, otoimmün, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır. Her yaş grubunda kadınlarda sık görülmekle birlikte en sık doğurganlık çağındaki kadınları (15-45 yaş) etkilemektedir. Etyolojisi hâla tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak altta yatan genetik yatkınlıkla birlikte, hormonal, çevresel ve psikososyal etmenlerin de hastalık patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. [1]

Sıklıkla altta yatan genetik predispozisyona eklenen hormonal ve/veya çevresel faktörlerin doğal ve kazanılmış immün sistemi etkilemesiyle otoantikor üretimi sonucunda ortaya çıkan immunkompleksler ile sistemik inflamasyonun organ harabiyetine neden olduğu üzerinde durulmaktadır.

SLE seyri boyunca hematolojik tutulum ile cilt, kas-iskelet, beyin, böbrek, kalp, akciğer tutulumu görülebilir. Hastalık “hafif tutulum” ile santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, hematolojik tutulum, böbrek tutulumu gibi hayatı tehdit eden organ tutulumuna varan aralıkta seyredebilir. Özellikle düşük sosyoekonomik durum, romatoloji başvurusunun gecikmesi ile kişisel etkenlere bağlı olarak hayatı tehdit eden organ tutulumları daha sık görülebilmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu artrit, artralji gibi eklem tutulumu kliniği ile prezente olmasına karşın; eklem tutulumunun hayatı tehdit eden organ tutulumuna kıyasla mortaliteye katkısı daha düşük olması nedeniyle öncelik çoğunlukla hayati organ tutulumlarına yönlendirilmektedir. Ancak kas-iskelet sistemi tutulumu varlığının, hastaların yaşam kalitesini ve iş gücünü belirgin etkilediği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. [2]

SLE ilişkili kas-iskelet sistem tutulumunda en sık periferik eklemler tutulur. Eklem tutulum sıklığı farklı serilerde en yüksek %90 olarak tanımlanmıştır. [3] En sık eklem tutulum şekli artraljidir. Artrit tutulumu genellikle intermittan ve non-eroziv artrit şeklindedir. Bunun haricinde persistan ve migratuvar eklem tutulumu görülebilmektedir. Genellikle tedaviye yanıt verir ancak yalnızca %5 hastada “Jaccoud Artropatisi” olarak tanımlanan kronik deforme artropati görülür. [4]

Jaccoud Artropatisi (JA) ilk kez, François-Sigismond Jaccoud tarafından genç bir akut romatizmal ateş (ARA) hastasında kronik eklem deformitesi olarak tanımlanmış; ona ithafen isimlendirilmiştir. [5] Sonrasında bu tanımlanan eklem tutulumunun SLE, Sistemik sklerozis (SSk), Sjögren sendromu (SjS) gibi farklı bağ doku hastalıklarında da görülebildiği saptanmıştır.

JA'da görülebilen; kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi, başparmak subluksasyonu ("Z parmak deformitesi"), ulnar deviasyon; Romatoid artrit (RA) görülen eklem tutulumuna benzemekle birlikte; RA'dan farklı ve karakteristik olarak, pasif hareketle redükte edilebilmektedir. Buna ek olarak; JA hastalarında radyografide erozyon görülmemektedir, bu nedenle "non-eroziv" olarak tanımlanmaktadır. [6] RA eklem tutulumu ve JA ayrımı temel olarak bu iki özellik ile yapılır; bazı ileri olgularda eklemler fiks hale gelip, redükte edilemeyebilmekte; bu durum "ağır JA" olarak isimlendirilmektedir. [7] Böyle bir tabloda ayrım zorlanmaktadır; bu durum hastalarda yanlış tanı olasılığını arttırmaktadır. Bu nedenle JA'ya yönelik tanı kriterlerinin tanımlanması zorunlu hale gelmektedir.

Literatür tarandığında, SLE ve JA çalışmalarında tutulum özellikleri, ilk eklem şikayetlerinin başlaması ve JA arasındaki süre, risk faktörleri, tedavi seçimleri ve tedavi cevapları tam olarak netleştirilmemiştir. Bu veri eksikliklerinin nedenlerinden biri de halen JA tanımında fikir birliğine varılamamış olmasıdır.

Son yıllarda JA tanımı Santiago M. ve ark. tarafından daha standardize bir hale getirilmiş ve çalışmalarda kullanılabilir olarak değerlendirilmiştir. [6] Buna göre SLE hastasında JA varlığı şu kriterlere göre değerlendirilmektedir:

- 1) SLE sınıflama kriterlerini karşılaması,
- 2) Klasik eklem deformitelerinin bulunması (ulnar deviasyon, düğme iliği deformitesi, kuğu boynu deformitesi, Z parmak deformitesi, halluks valgum)
- 3) Konvansiyonel radyografide eklem erozyonunun saptanmaması,
- 4) RA ve diğer bağ doku hastalıklarının ekarte edilmiş olmasıdır.

Bu çalışmadaki amacımız; SLE tanılı JA hastalarında tanı yaşının, hastalık süresinin, biyokimyasal aktivasyonun, diğer organ tutulumlarının, almış oldukları

tedavi ile eklem tedavi yanıtlarındaki seyrin JA gelişimindeki etkisini tanımlamaktır. Ayrıca ilk eklem şikayetlerinin başlangıcı ile ilk eklem deformitesinin fark edildiği süre kaydedilmesi ve bunun JA gelişimi ile arasında ilişki ortaya konulması planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Lupus Eritematozus

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) kronik seyirli, birden çok organ ve sistem tutulumu ile karakterize, relapslarla giden bir otoimmün hastalıktır. SLE'nin yıllık insidansı 100.000'de 1-10 olarak tanımlanmakla birlikte prevalansı 100.000'de 20-70 arasında değişmektedir. [8]

Otoimmün hastalıkların prototipi olarak tanımlanan SLE, her yaşta görülebilmekle birlikte; çoğunlukla erişkin yaşta, doğurganlık çağındaki kadınları etkilemektedir. Yine de, çocukluk başlangıçlı olarak görülebilmekte ve bu oran %15-%20 olarak kaydedilmiştir. [9] SLE, 5-64 yaş aralığındaki kadınların mortalite nedenleri arasında ilk 20'de bulunmaktadır. [10] Bu açıdan her yaş grubunda, her etnisitede insanı etkileyebileceği gibi; hastalığın değişken ve öngörülemeyen seyri nedeniyle sağlık profesyonellerinin birçoğunun hayatları boyunca mutlaka SLE hastası ile karşılaşacağı söylenebilir.

SLE, bazı hasta grubunda uzun yıllar remisyonda ve “hafif” seyirli gidebilmekle birlikte; bazı hasta grubunda hayatı tehdit edici organ ve sistem tutulumuyla giderek ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Hastalığın seyri boyunca santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, lokomotor sistem ile cilt ve akciğer tutulumu görülebilir. Bunların her biri her hastada farklı şekilde görülebileceği gibi, ilk başvuru şikayetleri ile hastalık seyirleri değişken ilerlemektedir. Bu nedenle hastalığın gidişatını etkileyebilecek etyolojik ve patogenetik faktörler ile biyokimyasal çalışmalara ek, tedavi seçeneklerine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

2.1.2. Etyoloji

Hastalığın klinik ve immünolojik seyrine dair edinilen bilgiler kısıtlı olmasına rağmen; SLE'nin genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel ve hormonal faktörlerle

tetiklendiği varsayılmaktadır. Çevresel etmenlerden ultraviyole (UV) ışık maruziyeti, çeşitli viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, sigara, D vitamini eksikliği ve bazı kimyasallar suçlanmıştır. Yaşa göre oranı değişmekle birlikte her yaş grubunda kadınlarda hastalığın daha sık görülmesi nedeniyle hormonal faktörlerin SLE gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Altta yatan genetik predispozisyon ile ilişkili çalışmalar günden güne artmaktadır.

Genetik

Günümüzde birçok otoimmün hastalığa benzer şekilde SLE etyopatogeneziindeki genetik faktörler tamamen açığa çıkarılamamıştır. Yine de, genom çalışmalarından 30-40 gen lokusunun polimorfizminin SLE ile ilintili olabileceği saptanmıştır. [11] Bunlardan en çok MHC (Major Histocompatibility Complex) genleri ile onların antijen sunucu molekülleri (HLA, Human Leucocyte Antigen) üzerinde durulmuştur. HLA genlerinin otoantikor üretimini tetikleyerek SLE oluşumuna katkıda bulunduğu görülmüştür. İlerleyen dönemde tek genetik faktörün bu olmadığı; IRF5, STAT4, BLK olarak isimlendirilen genlerin de indüksiyon ile interferon (İFN) üretimini arttırdığı saptanmıştır. Bu genlerin SLE hastalarının %60'ında overeksprese olduğu görülmüş, etyolojide bu yolak üzerinde durulmuştur. [12] Bunlar ve benzeri araştırılan birden çok genetik ve epigenetik faktör olmakla birlikte, bu alandaki çalışmalar devam etmektedir.

Hormonal Faktörler

Hastalığın her yaş grubunda farklı oranlardaki kadın predominansı, etyolojisine yönelik çalışmaları ilk ve en çok östrojen fazlalığı ve/veya androjen azlığı üzerine yönlendirdi. Buna yönelik 2003 yılında yapılan bir meta-analizde SLE hastalarında belirgin düşük testosteron ve dihidroepiandrostenedion (DHEA-S) düzeyleri ile yüksek östradiol ve prolaktin düzeyleri görüldü. [13] Takip eden yıllarda yapılan; oral kontraseptif ve postmenopozal hormon replasmanı kullanımı ile SLE ilişkisini içeren prospektif çalışmada her ikisinin de SLE insidansının arttırdığı görüldü. Tüm bunlar değerlendirildiğinde günümüzde erken yaşta ve fazla östrojen maruziyetinin SLE gelişiminde etkili olduğu söylenilmektedir.

Çevresel Risk Faktörleri

a. Ultraviyole ışın maruziyeti

Ultraviyole ışınların - özellikle UV-A ve UV-B - SLE başlangıcını tetiklediği ve doz bağımlı olarak hastalık alevlenmesini indüklediği gösterilmiştir. UV-B ışınları dermal hücrelerde apoptozu indükleyerek sistemik dolaşıma otoantijen ve proinflamatuvar sitokin salınımına yol açar. Düşük doz UV-B'de, keratinositlerde normal kaskad bağımlı apoptoz indüklenirken, orta ve yüksek dozlarda DNA parçalanması, IL-1 α ekspresyonunda artış ve keratinosit nekrozu gözlemlenmiştir. [14] Bu nedenle SLE tanı anında itibaren hastalara güneş ışınlarından ve UV kaynaklarından kaçınması/korunması önerilir.

b. D vitamini eksikliği

D-vitaminin kemik döngüsündeki rolü ile kalsiyum - fosfat homeostazisinin yanında bağışıklık sistemini desteklediğine yönelik birçok çalışma mevcuttur. SLE hastalarında buna yönelik yapılan bir çalışmada 25-OH D vitamininde yükselmeye hastalık aktivitesinde ve idrar protein/kreatinin oranında azalma görülmekle birlikte, bunun klinik önemi tartışmalıdır. [15] Ancak SLE seyri boyunca UV maruziyetinden kaçınma, ilaç etkisi ile de D-vitamini eksikliği görülebileceğinden 25-OH D vitamininin normal aralıkta tutulması önerilir.

c. Sigara

SLE dışı hastalık etyolojilerinde de yaptıkları oksidatif stres ve hasarla multisistemik etkileri görülen tütün ürünleri, benzer şekilde SLE'de de etyolojide suçlanmaktadır. Bu alanda yapılan Asya menşeli bir çalışmada bazı genotipik farklılıklar ile tütün kullanımı ile SLE gelişimi arasında korelasyon saptanmıştır. [16] Ayrıca, sigara kullanımının hastalık seyrinde cilt alevlenmesini arttırdığı belirtilmiştir.

d. Kimyasal maruziyeti

Farklı ülkelerde farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda SLE ve kimyasal madde ilişkisi ortaya konmuştur. Bu yönelik silika, cıva, sıvı çözücüler, pestisitler,

boya gibi kimyasallar üzerindeki çalışmalarda SLE gelişimi ve alevlenme indüklemesi arasında farklı korelasyonlar saptanmıştır.

2.1.3. Patogenez

Hastalığın patogenezinde henüz netlik sağlanamasa da, ön planda SLE duyarlı genlerle (örneğin; IRF5, STAT4, ITGAM) eşlik eden çevresel ve hormonal faktörlerin etkileşimi sonucunda immün tolerans kaybı ile oluştuğu düşünülmektedir. Bu faktörlerin; doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminde disregülasyona yol açması sonucunda proinflamatuvar sitokin ve otoantikorların üretildiği dönem “preklinik dönem” olarak tanımlanmıştır. Takibinde artan sitokin ve otoantikorların hedef organlarda birikerek organ hasarının ve/veya klinik bulguların saptandığı dönem “klinik dönem” olarak adlandırılmıştır. Uzun dönemde hastalık ve/veya tedavi ilişkili olarak ateroskleroz, koroner arter hastalığı, enfeksiyonlar, malignite, son dönem böbrek yetmezliği görülebilir.

SLE hastalarında doğal immünitede başlıca “IFN-alfa” suçlanmaktadır. IFN-alfa; lenfositleri, dendritik ve natural killer (NK) hücreleri aktive ederek immün toleransı bozar. Antijen sunan hücreler (örneğin dendritik hücre) tarafından vücudun kendi antijenlerinin ve diğer yabancı antijenlerin tanınması ile kazanılmış bağışıklık sistemi aktive olarak inflamatuvar cevap oluşturur. Sonrasında bu antijen sunucu hücreler otoreaktif B ve/veya T hücrelerin aktivasyonunu tetikleyerek, immüntoleransın kırılmasına neden olur. Oluşan otoreaktif B hücreleri büyük miktarda otoantikor üretir. Apoptozisin artması, oluşan apoptotik hücrelerin klirensinin azalması, otoantikor-antijen komplekslerinde artışa yol açar. Oluşan immunkompleksler, doku hasarı ve sistemik inflamasyona neden olur. [17]

2.1.4. Tanı, Klinik ve Kas-İskelet Sistemi Tutulumları

Birden çok ve değişken organ tutulumu ile giden, otoimmün bir hastalık olan SLE; birbirinden farklı şekillerle prezente olabilir. Bu açıdan bu hastaların tanı, takip ve tedavi süreçleri hasta özelinde değişkenlik gösterir. Hastalık “hafif” tutulumdan hayatı tehdit eden organ tutulumuna varan bir spektrumda gözlenebilir. Bunların arasında; SLE sınıflandırma kriterlerini tam anlamıyla karşılamayan ancak SLE

Fizik muayene ile görüntüleme yöntemleri birleştirildiğinde SLE artropatisi “non-deforme non-eroziv artropati”, “deforme non-eroziv artropati” (Jaccoud Artropatisi) ve “eroziv artropati” (Rhupus Artropatisi) olmak üzere üç başlıkta gruplanabilir. Bunların arasından SLE’de en sık non-deforme non- eroziv artropati görülür. İntermittan, poliartiküler tutulum ile seyreder. Sıklıkla küçük periferik eklem tutulumu görülür. En sık metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF), distal interfalangeal (DIF) ve diz tutulumu saptanmakla birlikte diğer eklemlerin tutulumları da görülebilir. [19] 2020 yılında Honghu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya dahil edilen 41 adet SLE hastasına yapılan ultrasonografide %41.5 oran ile en sık 3. MKF’de, %41.5 ile ikinci en sık 3. PIF’de eklem tutulumu saptanmıştır.

SLE seyrinde nadir görülmekle birlikte; bir grup hastada non-eroziv, deforme artrit görülebilir. Bu tutulum şekli “Jaccoud Artropatisi (JA)” olarak isimlendirilmiştir. Tedavi stratejilerinin gelişmesi ile daha az sıklıkta görüldüğü düşünülse de; henüz JA’ya ilerleyiş konusunda net bir etyoloji ortaya konulmamıştır. El ve ayaklarda şekil bozukluğuna neden olması nedeniyle görsel ve işlevsel anlamda hastalık seyrinde önem arz etmektedir. Bu tutulum görünüş itibariyle Romatoid Artrit (RA) eklem tutulumuna benzemekle birlikte; fizik muayenede eklemlerin redükte edilebilmesi ve direkt grafi, MRG gibi görüntüleme yöntemlerinde kemik erozyonu saptanmaması en önemli ayırt edici bulgularındandır. JA’da RA el eklem tutulumuna benzer şekilde; “ulnar deviasyon”, “kuğu boynu deformitesi”, “düşme iliği deformitesi”, “Z parmak deformitesi” görülebilmektedir. Ancak RA’dan farklı olarak mevcut deformite ön planda kapsül ve ligament laksitesine bağlı olarak gelişmektedir. Bununla birlikte daha da nadir olarak; ileri JA olgularında bu eklemlerin redüktabilitesi kaybolabilir. Bu durum tanı koymayı zorlaştırabilir.

Jaccoud Artropatisi, ilk kez Sigismond Jaccoud tarafından 19. yy’da Akut Romatizmal Ateş (ARA) hastasında tanımlanmış; ilerleyen yıllarda SLE, Sjögren Sendromu gibi farklı romatizmal hastalıklarda da görüldüğü saptanmıştır. Her ne kadar yapılan ilk çalışmalar el tutulumu üzerinde dursa da, farklı çalışmalar ayak ve diz eklem tutulumunu (“genu recurvatum”) da bunla ilişkilendirmiştir.

SLE’de “Rhupus” adıyla tanımlanan eroziv artropati da görülebilir. Diğer SLE eklem tutulumlarından ana farkı olan kemik erozyonu varlığı; bu hastaların RA’dan

ayrımını zorlaştırır. Günümüzde tedavi stratejilerinde ilerleme ile daha nadir görüldüğü düşünülmektedir.

Bunların dışında SLE hastalarında tenosinovit, tendon rüptürü, myozit, avasküler nekroz, osteoporoz da görülebilir.

Tenosinovit, SLE hastalarında oldukça sık görülmekle birlikte; yalnızca fizik muayene her zaman tanıya yeterli olmayabilir. Son dönemde kullanılmaya başlanılan USG, MRG gibi yöntemlerle hastalarda klinik olmaksızın da tendon kılıflarında kalınlaşma, tenosinovyal efüzyon, tenosinovit saptanabilmektedir. SLE hastalarında tenosinovit sıklığı fazla olmasına karşın, tendon rüptürü nadiren görülür. Çoğunlukla patella ve aşil tendonunda görülebilmekle birlikte; başka tendonlarda da nadiren rüptür olgusu bildirilmiştir.

Eklem/eklem kapsülü harici; inflamatuvar miyozit de SLE hastalarında görülebilmektedir. Hastalığın seyrinde hastaların %16'sında miyozit gelişebildiği kaydedilmiştir. [20] Bunların dışında steroid ve/veya hidroksiklorokine bağlı olarak da miyozit gelişebildiği ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Kemik etkilenimine bağlı avasküler nekroz (AVN) ve osteoporoz görülebilmektedir. Her ikisinde de hastalıkta kullanılan kortikosteroidin kolaylaştırıcı faktör olduğu düşünülse de, hastalığın yol açtığı inflamasyonun da bu sürece belirgin katkı sağladığı düşünülmektedir.

2.1.5. SLE Eklem Dışı Tutulumları

Konstitüsyonel semptomlar

Sistemik lupus eritematozusun (SLE) neden olduğu sistemik inflamasyona bağlı geliştiği düşünülen, SLE hastalarının %90'ında görülen bulgulardır. Hastaların çoğunun ilk başvuru şikayetleridir. Halsizlik, bitkinlik, ateş, kilo kaybı yaygın belirtiler arasındadır. Tanı sonrası, alevlenme dönemlerinde de hastalarda sıklıkla ateş saptanabilir; ancak yine de her ateş varlığında, hastalığın ve kullanılan ilaçların yol açtığı immunsupresif durum nedeniyle mutlaka infeksiyon varlığı dışlanmalıdır.

Mukokutanöz tutulum

Lupus’a özgü ve özgü olmayan olmak üzere birden çok cilt bulgusu mevcuttur. Tanı süresince hastaların %80’inde SLE’ye bağlı mukokutanöz tutulum görülür. Lupus spesifik deri bulguları, akut kutanöz lupus eritematozus, subakut kutanöz lupus eritematozus ve kronik kutanöz lupus eritematozus olarak gruplandırılır. Bunların arasında en bilinen ve en sık görülen formu akut kutanöz lupus eritematozus’tur. [21]

Akut formu lokalize ve jeneralize olabilir. Lokalize formu, en sık malar raş şeklinde görülür. Malar raş, nazolabial kıvrımın korunduğu eritemli maküler veya papüler döküntü olarak tanımlanır. Şekli itibariyle “kelebek döküntüsü” olarak isimlendirilebilir. Sıklıkla akut başlangıçlı olmakla birlikte iyileşmesi haftalar alabilir ve hastalığın aktiflenmesiyle tekrarlayabilir. İyileşirken skar bırakmaz. Rozasea, erizipel, seboreik dermatit ve peroral dermatit ayırıcı tanılarda yer alabilir.

Subakut kutanöz lupus eritematozus, fotosensitif, skar bırakmayan döküntü şeklidir. Anüler veya psöriazis benzeri papüloskuamöz ile vezikülobüllöz lezyonlar görülebilir.

Kronik kutanöz lupus eritematozusun en sık görülen formu diskoid lupus eritematozus (DLE)’dir. DLE, lokalize veya jeneralize olabilir. Sistemik bulgular olmadan da görülebilir. Diğer SLE spesifik cilt lezyonlarından farklı olarak skar bırakır. Bunun sonucunda özellikle saçlı deri tutulumunda alopesiye neden olabilir. Sıklıkla disk şeklinde kızarıklık papül veya plak şeklinde görülür. Lupus pannikülit, lupus profundus, chillblain lupus da kronik tutulumlar arasındadır. Subkutan yağ dokunun tutulmasıyla lupus pannikülit görülür, üzerinde DLE saptanması durumunda lupus profundus ismini alır. Chillblain lupus ise el ve ayak parmaklarında ağrılı, kırmızı plaklarla seyreder.

Bunların haricinde SLE hastalarında oral ve nazal ülser, saç dökülmesi, vaskülit, livedo retikularis, Raynaud fenomeni, ürtiker, büllöz döküntüler görülebilir. Hastaların %50’sinde fotosensitivite mevcuttur. Fotosensitivite, SLE hastalarında UV ışığa karşı anormal deri reaksiyonu olarak tanımlanır. Bu sebeple, tanı anından itibaren hastalara güneş ışınlarından korunma önerilir.

Hematolojik tutulum

Hastalarda kan tablosunda her üç seri de etkilenebilir; bunun sonucu olarak anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni görülebilir. Mekanizma kesinleştirilememekle birlikte immün veya non-immün sitopenilere hastalık seyri boyunca rastlanabilir. [22] Lenfadenopati, hepatomegali, splenomegali SLE seyrinde saptanabilen patolojilerdir. [23]

Hastalarda sitopenilerden en sık anemi görülmekle birlikte; anemi en sık kronik hastalık anemisi şeklinde saptanmaktadır. Bunu demir eksikliği anemisi ile hemolitik anemi izler. [24] Ayrıca bunlara ek, saf eritroid aplazi ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi de görülebilir. Bu nedenle hastalarda tam kan sayımına ek olarak, LDH, haptoglobulin, coombs, retikülosit sayımı ile periferik yayma yapılmalı ve ayrıca buna neden olabilecek ilaç, enfeksiyon, böbrek yetmezliği gibi etkenler dışlanmalıdır.

Lökopeni, nötropeni ve lenfopeni ile görülebilmekle birlikte hafif veya ciddi düzeyde olabilir. Bu lenfositlere veya nötrofillere karşı gelişen antikorlara bağlı olabileceği gibi, verilen immünsupresiflere veya enfeksiyona sekonder de görülebilmektedir.

Trombositopeni de benzer şekilde hafif veya ciddi düzeyde görülebilir. Antifosfolipid antikor sendromuna (AFAS) bağlı olarak da trombositopeni saptanmaktadır. İmmün sebepler haricinde ilaç ve enfeksiyonlara bağlı olarak da görülebilir. SLE'nin hayatı tehdit edici komplikasyonlarından trombotik trombositopenik purpura (TTP) açısından hastalar tetkik edilmeli; nörolojik semptom, ateş, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, böbrek disfonksiyonu varlığında mutlaka TTP dışlanmalıdır.

Pansitopeni, SLE hastalarında myelofibroze ek, ilaçlara bağlı olarak görülebilmektedir. [25] Ancak nadir görülmekle birlikte, pansitopeni varlığında hemafagositik sendrom (HFS) riski de bu hastalarda akılda tutulmalıdır.

Hastalarda yaygın olarak nonspesifik lenfadenopati (LAP) saptanabilir. SLE seyrinde lenfoma ve diğer malignansilerin de saptanabildiği düşünüldüğünde ateş, halsizlik, kilo kaybı varlığında bunların SLE'nin bir parçası olabileceği gibi, eşlik eden

bir malignite olabileceği de düşünülerek uygun olgularda lenf nodu biyopsisi yapılması düşünülmelidir.

Nöropsikiyatrik tutulum

Nörolojik tutulumda hem santral sinir sistemi (SSS) hem de periferik sinir sistemi (PSS) tutulabilir. Amerikan Romatoloji Cemiyeti 19 adet SLE ilişkili nöropsikiyatrik tablo tanımlamıştır. [26] En sık SSS bulgusu geçmeyen baş ağrısı olarak tanımlanır; ancak SLE ilintili nörolojik bulgular çok çeşitlidir; fokal veya jeneralize nöbet ile myelit, nörit gibi demiyelizan hastalıklar, hareket bozuklukları, kognitif disfonksiyon görülebilir. [27] Buna ek olarak hastalarda AFAS ilişkili veya ilişkisiz, iskemik veya hemorajik inme gelişebilir. SLE’de inme riski, genç hastalarda daha fazla artmış olması sistemik inflamasyona bağlı hızlanmış ateroskleroz ilişkilendirilmiştir. Kranial ve periferik nöropati, mononöritis multipleks, otonom nöropati, Guillain Barre Sendromu (GBS) benzeri sendromlar ve Myastenia Gravis, SLE hastalarında saptanabilen periferik sinir sistemi tutulum bulgularındandır.

Psikiyatrik bulgular ise psikoz, depresyon, anksiyete, steroid ilişkili olabilir. Psikoz, SLE ilişkili uzun zamandır bilinen tanımlanmış bir antite olmakla birlikte; hastalık seyrinde tek başına veya yüksek hastalık aktivitesine bağlı diğer organ tutulumlarıyla birlikte görülebilir. Hastaların büyük çoğunluğu tedaviye iyi yanıt verir. Benzer klinikle, yüksek doz kortikosteroid ilişkili steroid psikozu da görülebildiğinden; her iki durumun ayrımı yapılabilirliği önemlidir. Bunun için hastalık aktivitesinin diğer bulgularına bakılabilir veya kortikosteroid kesilmesi denenerek psikozun derinleşmesi veya düzelmesi takip edilebilir.

Renal tutulum

Lupus nefriti, SLE hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Patogeneizde immünkompleks birikimine bağlı renal hasar suçlanırken, esas hasar glomerüllerde gözlenir. Tutulum subnefrotik düzeyde proteinüriden, son dönem böbrek hastalığına uzanan bir spektrumda bulunabilir. SLE hastalarında yeni başlangıçlı hipertansiyon, hematüri, proteinüri, periferik ödem varlığında lupus

nefritinden şüphelenilmelidir. Nefrit klasifikasyonunun yapılması ve diğer nedenlerin dışlanması amacıyla böbrek biyopsisi yapılır.

Lupus nefriti 2003 RPS klasifikasyonuna göre histopatolojik olarak 6 sınıfa ayrılır. Klas 1 minimal mezengial lupus nefritinde, ışık mikroskopisinde glomerüller normal iken; immünfloresan mikroskopide mezengial immün depozitler görülür. Klas 2 mezengial proliferatif lupus nefritinde, mezengial hipersellüleriteye mezangial matriks artışı ve mezangial immün depozitler eşlik edebilir. Klas 3, fokal lupus nefriti olarak isimlendirilirken; 3A'da aktif lezyonlar, 3A/C'de aktif ve kronik lezyonlar, 3C'de kronik inaktif lezyonlar görülür. Klas 4 diffüz lupus nefritinde, glomerüllerin $\geq 50\%$ 'sinde segmental lezyon varlığında 4-S, glomerüllerin $\geq 50\%$ 'sinde global lezyon varlığında 4-G olarak isimlendirilir. Bu alt gruplarda aktif ve/veya kronik lezyon varlığına göre 4-S (A), 4-G (A), 4-S (A/C), 4-S (C), 4-G (C) şeklinde ayrılır. Klas 5 membranöz lupus nefritinde, global veya segmental subepitelyal immün depozitlere mezangial değişiklikler eşlik edebilir. Klas 6 ileri sklerozan lupus nefritinde ise $\geq 90\%$ glomerülde global skleroz görülür. [28]

Klas 1 ve 2 daha iyi prognozlu seyrederken; klas 3 ve 4'ün prognozu daha kötü seyirlidir. Bu klasifikasyona göre SLE hastalarında tedavi stratejileri şekillenmektedir. Klas 1 Lupus nefritinde kan basıncı monitorizasyonuna göre ACE inhibitörü/ARB başlanması, hiperlipidemi gibi ek risk faktörlerinin takip ve tedavisi planlanır. Klas 2 Lupus nefritinde destek tedavisine ek olarak lüzum halinde kortikosteroid tedavisi eklenirken; klas 3 ve 4 Lupus nefritinde yüksek doz kortikosteroid tedaviye ek siklofosfamid, azatiyoprin, rituksimab vb. immunsupresif tedaviler eklenir. Klas 5 Lupus nefriti ile histolojisi itibarıyla klas 3 ve 4 kadar agresif seyretmemesi nedeniyle genellikle kortikosteroid tedavi başlanması yeterli olur. Lupus nefritinde son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda uygun renal replasman tedavileri ile ileri merkezlerde renal nakil yapılabilir.

Diğer bir grup hastada ise SLE ilişkili olarak trombotik mikroanjiyopati, vaskülit, arteriyoloskleroz, interstisyel nefrit veya lupus vaskülopati görülebilir.

Pulmoner tutulum

SLE hastalarında akciğer tutulumu; akciğer parankimini, plevrayı, göğüs duvarını içerebilir. [29] %40-60 oranla en sık seröz zar tutulumuna bağlı olarak plörit görülür. Plevra tutulumuna bağlı olarak hastalar sıklıkla plöritik ağrı olarak isimlendirilen batıcı tarzda göğüs ağrısından yakınırlar. Buna bazı hastalarda plevral effüzyon eşlik edebilir. Plevral effüzyon nefrotik sendromla ilişkili transuda veya inflamasyon ve/veya enfeksiyon ve/veya malignite ilişkili olarak eksuda vasfında olabilir. Hastalarda ayırım amacıyla torasentez yapılması gerekebilir.

Daha az sıklıkta olmak üzere akut lupus pnömoniti, interstisyel akciğer hastalığı (kronik lupus pnömoniti), diffüz alveolar kanama, pulmoner arteriyel hipertansiyon, pulmoner emboli görülebilir. Hastaların başvuru şikayetleri öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, ateş, hemoptizi olabilmekle birlikte; akut solunum yetmezliği ile akut respiratuar distres sendromu (ARDS) kliniğinde hastaneye başvurabilir. Bu açıdan pulmoner tutulum SLE’de önemli mortalite sebeplerindendir.

Kardiyovasküler tutulum

SLE, kalbin her katmanını, kapakları ve koroner arterleri tutabilir. [30] Hastalığın değişken tutulum paterni nedeniyle göğüs ağrısı ile başvuran SLE hastalarında bazal olarak elektrokardiyogram (EKG), transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve kardiyak enzim takibi yapılması gerekir.

En sık bulgu perikardittir; buna %40’a varan hastada perikardiyal efüzyon eşlik edebilir. Sıvı transuda veya eksuda vasfında olabilir. Aynı zamanda böbrek yetmezliği ve enfeksiyonlar da SLE hastalarında perikardiyal efüzyona sebep olabilir. Perikardiyal efüzyona bağlı olarak kardiyak tamponad nadir görülür. [31]

Bunun dışında görülen kardiyak bulgular arasında kardiyak ileti bozuklukları, miyokardit, endokardit, kapak hastalıkları, koroner vaskülit sayılabilir. Günümüzde bunların arasından miyokardit, endokardit şüphesinde bazal testlere ek olarak kardiyak MRG, FDG PET-CT yapılabilmektedir.

SLE'nin en spesifik kardiyak tutulumu Libman-Sacks endokarditi olarak tanımlanan; kalp kapakçıklarında steril vejetasyon varlığında olan trombotik, bakteriyel olmayan endokardittir. Sıklıkla mitral ve aort kapak tutulur.

Gastrointestinal tutulum

SLE tüm gastrointestinal sistemi tutabilir. Oral kavite, özefagus, mide, bağırsaklar, pankreas, karaciğer ve periton tutulumu görülebilir; en sık mezengial arter etkilenir. [32] Oral kavitede ülser, özofagusta çizgili kas tutulumuna bağlı yutma güçlüğü ve aspirasyon, dispepsi, gastroözofagial reflü hastalığı, kolon ülserlerine bağlı gastrointestinal sistem kanamaları ve peritonit saptanabilir.

Karın ağrısı, sıklıkla görülmekle birlikte her durumda SLE ile ilişkisi net ortaya konulamamaktadır. Ancak, mezenterik vaskülit, SLE'ye bağlı gelişebilecek en ciddi karın ağrısı nedenlerindendir. Tromboza veya immünkompleks birikimine bağlı geliştiği düşünülmektedir. [33]

2.1.6. SLE İlişkili Laboratuvar Bulguları

Otoantikörler

SLE'de oluşan otoantikörler hücre yüzeyinde veya sitoplazmasında olan ya da hücreden sekrete edilen nükleer antijenler tarafından tanınır. Bunun en iyi örneği; anti-nükleer antikor (ANA)'dır. ANA, SLE hastalarının %95'inde pozitif saptanır. Ancak ANA negatif olgular da tanımlanmıştır. ANA'nın sensitivitesi yüksek olmakla birlikte, spesifitesi düşük bir testtir. Bazı sağlıklı erişkinlerde de pozitifliği saptanabilmektedir.

2019 EULAR/ACR SLE sınıflandırma kriterlerinde ANA $\geq$ 1:80 titre varlığı giriş kriteri olarak alınmıştır; ancak bu sınıflandırma kriterleri tanı kriterlerinden öte; araştırmalar için geliştirilmiştir.

Günümüzde SLE ilişkin 200'den fazla otoantikör tanımlanmış olsa da, bunların birçoğunun validasyonları sağlanamaması nedeniyle, SLE tanı/takibinde kullanılan otoantikör sayısı kısıtlı sayıdadır. Bunlardan anti-dsDNA ve anti-Sm, SLE spesifitesi en yüksek olanlardır.

Anti-dsDNA, hastalık seyri boyunca %70 SLE hastasında pozitifleşir. Özellikle lupus nefritinde olmak üzere, düzeyi hastalık aktivitesi ile korele olduğu ortaya konulmuştur.

Bir diğer spesifik otoantikor olan anti-Sm ise; benzer şekilde lupus nefriti insidansında önemli olduğu saptanmış, SSS bulguları ile de korele olabildiği görülmüştür. Yüksek spesifitesine rağmen, sensitivitesi düşük bir testtir.

SLE spesifitesi düşük olmakla birlikte tanı veya takipte sık kullanılan diğer antikorlar aşağıda özetlenmiştir:

Anti-Ro/La otoantikorları, SLE hastalarında %20-30 oranda pozitif bulunur. SLE spesifitesi düşüktür. Primer ve sekonder Sjögren sendromunda da pozitif saptanabilir. Neonatal lupus ve konjenital kalp bloklarıyla ilişkilendirilmiştir. Ro60 antikor, kutanöz lupus eritematozus varlığında sıklıkla pozitif saptanır. [34]

Anti-U1RNP; SLE hastalarının %13'ünde pozitif saptanmakla birlikte; kas-iskelet ve akciğer tutulumu ile ilişkilendirilmiştir. IgM anti-U1RNP, IgG'sine göre SLE'ye daha spesifik olduğu gözlenmiştir. [35]

Anti-kardiyolipin ve anti-B2 glikoprotein otoantikorları; SLE hastalarında trombotik olaylarla ilişkilendirilmiştir. [36]

Komplemanlar (C3, C4)

SLE'de immünkomplekslere bağlı olarak klasik kompleman aktivasyonunun doku-organ hasarında rol oynadığı gösterilmiştir. C3 ve C4 komplemanlarının düşüklüğü, yolağın aktivasyonunu yansıtmaması açısından SLE aktifleşmesi hakkında klinisyene bilgi sağlar. Güncel çalışmalarda komplemanların ayrılmış parçalarının da tanısal anlamda hastalık aktivasyonunda kullanılabileceği gösterilmiştir; bunun günlük pratiğe henüz yansımaları olmamıştır. [37]

2.1.7. Lupusta Kullanılan Ölçekler

SLE hastaları için hastalık aktivitesi, hasar (hastalık ve/veya ilaç, komorbidite kaynaklı) ve hayat kalitesine yönelik ölçekler tanımlanmıştır. Aktivite ölçeklerinde;

genel ve organ spesifik ölçekler oluşturulmuştur. Hastalığın heterojen doğası gereği genel hastalık aktivite değerlendirilmesi her zaman klinik aktiviteyi yansıtmaması nedeniyle organ spesifik aktivite ölçekleri de geliştirilmiştir. Aktivite ölçeklerine örnek olarak, SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurements), SLAM-R (Systemic Lupus Activity Measure, Revised) ve BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) verilebilir.

Hasar ölçeği olarak da günlük hayatta en sık Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri/Amerikan Romatoloji Derneği Hasar İndeksi (SDI) kullanılmaktadır. Bu ölçek, 6 aydan uzun süredir var olan hastalık aktivitesi, ilaç kullanımı ve komorbid durumlara bağlı irreversibl hasarı değerlendirme amacıyla oluşturulmuştur. Buna ek, hastaların fiziksel, psikolojik, sosyal durumunu değerlendirilen hayat kalitesine yönelik testler geliştirilmiştir, bu hastaların çok yönlü değerlendirmesine destek olmaktadır.

2.1.8. SLE’de Sistemik Tutulumlara Yönelik Tedaviler

Kutanöz Lupus Eritematozus Tedavi Modaliteleri

a. *Non-farmakolojik tedaviler*

SPF 50 ve üzeri, UVA ve UVB etkili güneş koruyucu kremler ve fiziksel korunma (şapka, şemsiye) önerilir.

Sigara alışkanlığı ile hastalığın ciddiyeti arasında korelasyon saptanması nedeniyle hastalara sigarayı bırakması önerilir. [38]

Lupusun kutanöz lezyonlarını arttıran ve ilaç ilişkili lupusa neden olabilecek bazı ilaçlardan mümkünse kaçınılması önerilir. (örneğin: spironolakton, hidroklorotiyazid, antifungaller, sülfonilüre, TNF-alfa inhibitörleri gibi)

b. *Topikal tedaviler*

Başlangıçta sıklıkla topikal glukokortikoidler önerilir. Ancak topikal glukokortikoidlerin uzun dönemde ciltte atrofi, telenjiektazi, dermatit yapma

etkilerinden ötürü hastanın fayda gördüğü mümkün olan en düşük dozda, en düşük poteste kullanımı önerilmektedir.

Dirençli olgularda, topikal kalsinörin inhibitörleri (pimekrolimus krem ve takrolimus merhem) topikal glukokortikoidle birlikte veya tek başına kullanılabilir.

Kronik DLE lezyonları topikal ajanlara yanıt vermez. Lezyon için glukokortikoid enjeksiyonu bu hastalarda düşünülebilir; ancak olası yan etkileri de göz önünde tutulmalıdır.

c. Sistemik tedaviler

Hidroksiklorokin (HCQ) veya klorokin (CQ), cilt tutulumunda ilk basamak tedavidir. Etkilerini immünmodülasyon ve fotoprotektivite üzerinden gösterir. Klorokin, daha potent olmasına karşın retinal hasarı daha çok yaptığı gösterilmiştir. Hidroksiklorokin dozu 5 mg/kg/gün olmakla birlikte günlük maksimum dozu 400 mg/gün'dür. Cevabı, etkin kan düzeyine eriştikten sonra görülür.

Antimalaryal ilaçlara dirençli hastalarda, kutanöz lezyonlar için metotreksat (MTX), azatioprin (AZA) kullanılabilir.

Büllöz lupus eritematozus, lupus pannikülit, subakut kutanöz lupus eritematozus ve diskoid lupus eritematozus (DLE)'de immünmodülasyon etkilerinden faydalanarak Dapsone kullanılabilir. Hastalara ilaç düşük dozda başlanılarak, tam kan sayımı ve karaciğer testleri takip edilerek minimum efektif doza dek yavaş doz arttırımı yapılır.

Son dönemde rituksimab, belimumab, anifrolumab gibi biyolojik ajanlarla çalışmalar yapılmış; başka biyolojik ajanlarla kutanöz lupus tutulumu açısından çalışmalar devam etmektedir.

Hematolojik Tutulum Tedavi Modaliteleri

SLE, kan sayımında her üç seriyi de etkileyebilir ve hafiften ciddiye değişken bir hematolojik tutulum görülebilir. Hafif sitopenilerde takip ile uygun durumda kan

ürünü replasmanı yeterli olacakken; hayatı tehdit eden hemolitik anemi veya trombositopeni (<20.000 veya eşlik eden kanama) varlığında yüksek doz kortikosteroid tedavisi uygulanmaktadır. Bu tür hastalarda genel yaklaşım, 3-5 gün 250-500 mg/gün intravenöz (IV) metilprednizolon (MPZ) verilmesinin ardından 30 mg/gün prednizon ve eşdeğeri ile tedaviye devam edilmesidir. Glukokortikoid dozunun düşürülmesiyle birlikte yanına azatioprin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF) veya kalsinörin inhibitörü eklenir. Dirençli olgularda Rituximab (RTX) ve intravenöz siklofosfamid (CYC) verilmesi düşünülmelidir. [39]

SLE hastalarında immun trombositopenik purpura (İTP) ve ciddi trombositopeni varlığında 40 mg/gün deksametazon tedavisi birinci basamakta kullanılır. Bunun dışında glukokortikoid ilişkili enfeksiyon komplikasyonlarından kaçınmak, cerrahi öncesi veya aktif kanama nedeniyle acil müdahale edilmesi gereken durumlarda intravenöz immunglobulin (IVIG) kullanımı önerilmektedir. [40]

Standart tedaviye dirençli trombositopeni hastaları ile otoimmün hemolitik anemi, saf eritroid aplazi gibi olgularda Danazol kullanılabilir. Splenektomi, rutinde önerilmemektedir; ancak tüm medikal tedaviye direnç görülmesi durumunda düşünülebilir.

Lökopeni, nadiren tedavi gerektirir. Mutlaka enfeksiyon ve ilaç kaynaklı nedenler dışlanmalıdır. Yalnızca ağır nötropeniye eşlik eden bakteriyel enfeksiyon durumunda granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) tedavide verilebilir.

Diğer ciddi hematolojik tutulumlardan trombotik trombositopenik purpura (TTP), SLE hastalarında görüldüğünde sıklıkla plazmafereze dahi dirençli seyreder. Bu aşamada kanıt düzeyi yüksek öneriler fazla sayıda olmasa da, bazı ajanlarla iyi sonuç veren çalışmalar literatürde mevcuttur. Hemofagositik sendrom da, buna benzer şekilde tedavi edilmediği sürece mortalitesi yüksek hematolojik antitelerden biridir. Erken tanı konularak, yüksek doz kortikosteroid ve gerektiğinde immünsupresiflerle agresif tedavi edilmesi gerekmektedir.

Kardiyopulmoner Tutulum Tedavi Modaliteleri

İnflamatuvar kardiyopulmoner tutulumlarda (örneğin perikardit, miyokardit, plörit, akut lupus pnömoniti) genellikle glukokortikoid tedavi başlanır. Bu tutulumların ağır veya hayatı tehdit edici düzeyde olması durumunda yüksek doz verilir. Önemli olan SLE dışı - özellikle enfeksiyöz - patolojilerin de benzer tabloları yapabileceğinin akılda tutulmasıdır. Bu nedenle glukokortikoid veya immunsupresif tedavi öncesi mutlaka diğer etyolojiler dışlanmalıdır.

Hayatı tehdit eden tutulumlarda intravenöz siklofosfamid (CYC) veya mikofenolat mofetil (MMF) ilk basamak tedavide verilirken, örneğin miyokardite sekonder kalp yetmezliği veya akut pnömonit veya alveolar hemorajinin neden olduğu solunum yetmezliğinde rituksimab (RTX) veya intravenöz immunglobulin (IVIG) ile plazmaferoz düşünülebilir. [41] Hafif-orta tutulumlarda veya idame tedavide AZA veya MTX kullanılabilir. Hafif serozitte NSAİİ tercih edilirken kronik veya rekürren hafif serozitte kolşisin (8-12 saatte 1 mg) etkili olabilir.

Kas-İskelet Sistemi Tutulum Tedavi Modaliteleri

SLE hastanın %50'si artrit ile prezente olur. SLE hastalarında artrit varlığında hidoksiklorokin (HCQ) ve non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) ile gerektiğinde düşük doz glukokortikoid tedavisi kullanılmaktadır. Bu tedavi ile yanıt alınamayan hastalarda sıklıkla hastalık modifiye edici ajanlar (DMARD) tedaviye eklenebilmektedir. Bu ajanlardan en sık metotreksat (MTX) bu amaçla kullanılırken, ikinci sıklıkta leflunomid (LEF) kullanılmaktadır.

Her ne kadar TNF-alfa inhibitörlerinin SLE hastalarında otoantikör üretimine yol açarak ilaç ilişkili lupusa neden olabileceği bilinse de, eklem tutulumu baskın SLE hastalarında yapılan çalışmalarda ≥ 3 konvansiyonel DMARD tedavisine rağmen dirençli artriti olan hastalarda yarar sağladığı ortaya konulmuştur. [42] Buna ek olarak, Rituksimab, Belimumab, Anifrolumab, Baricitinib ve Ustekinumab ile SLE hastalarında artrite yönelik çalışmalar mevcuttur.

Lupus miyozitinin tedavisi diğer inflamatuvar miyozitler ile benzerdir. 4-6 hafta boyunca 1 mg/kg (maksimum doz 80 mg/gün) dozundan prednizon önerilir; takibinde

glukokortikoid dozu azaltılır. Tek başına glukortikoid ile yeterli tedavi yanıtı alınamayan hastalarda tedaviye AZA veya MTX eklenebilir. Bu açıdan IVIG ve RTX ile tedaviden bahseden birkaç yayın literatürde mevcuttur. Bunun dışında HCQ veya CQ ile miyopatide ilgili ilaç kesilir; ancak tam iyileşme aylar sürebilir.

Lupus Nefriti Tedavi Modaliteleri

Lupus nefriti, SLE'nin en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Tedavi seçenekleri histopatolojik bulgulara göre değişkenlik gösterir. Aynı zamanda hastalar kan basıncı ve dislipidemisinin sıkı kontrolü ile koroner arter hastalığı riski açısından tetkik edilmelidir. Kronik böbrek hastalığı geliştiği takdirde hastalar, uzman nefrolog kontrolünde kronik böbrek hastalığı komplikasyonları açısından yakın takip edilmeli ve gerekli görüldüğü takdirde renal replasman tedavileri ile renal nakil açısından değerlendirilmelidir.

Histopatolojik olarak lupus nefriti tutulumlarına göre tedavi seçenekleri aşağıda özetlenmiştir:

a. Klas 3-4 Lupus Nefriti Tedavisi

• İndüksiyon Tedavisi

Hafif- orta klas 3-4 lupus nefritinin indüksiyon tedavisinde; mikofenolat mofetil (MMF) veya düşük doz intravenöz siklofosfamid (CYC) ve kortikosteroid kombinasyonu ilk basamak tedavide önerilir. İndüksiyon fazında MMF hedef dozu 6 ardışık ay boyunca 2-3 gram/gün olmalıdır. GFR <30 olduğunda, MMF doz azaltımı düşünülmelidir.

Ciddi hastalıkta (prezentasyonda GFR düşüklüğü veya histolojik olarak kresent, fibrinoid nekroz, geniş interstisyel inflamasyon varlığında), intravenöz yüksek doz siklofosfamid (CYC) (0,5-0,75 g/m²/ay 6 ay boyunca) ile 3 doz 500-1000 mg pulse steroid ardından aylık pulse kortikosteroid tedavisi düşünülebilir.

● *İdame Tedavi*

İlk 3-6 aylık indüksiyon tedavisine yanıt veren hastalarda tedaviye MMF (hedef doz: 1-2 gram/gün) veya AZA (2 mg/kg/gün) ile devam edilmesi önerilmektedir. Başlangıçta mikofenolat mofetil (MMF) veya mikofenolik asit (MPA) kullanılan hastalarda idamede aynı ilaçla devam edilmesi önerilmektedir; AZA'ya geçilmesi tedavi başarısızlığına yol açabilmektedir. Kalsinörin inhibitörleri, bu aşamada alternatif ajan olmakla birlikte, uzun dönem toleransları düşük olduğu için öncelikli tercih edilmemektedir.

Tam yanıtın alınması 1,5-2 yılı bulabileceği göz önüne alınmalı, mikroskopik hematüri ve non-nefrotik proteinürinin normale dönmesinin aylar alabileceği bilinmelidir. İdame immünsupresif tedavinin süresi kesin ortaya konulmamış olsa da, 3-5 yıl tam remisyonun ardından ilk glukokortikoid tedavi kesilmesi denenmeli ardından immünsupresif tedavi azaltılarak kesilmesi planlanmalıdır.

b. *Klas 5 Lupus Nefriti Tedavisi*

Membranöz nefropatinin son dönem böbrek hastalığına ilerleme riski düşüktür. Bu nedenle non-nefrotik düzeyde proteinürisi olan hastalara Renin-Anjiyotensin-Aldosteron-Sistemi (RAAS) blokörleri ile düşük doz glukokortikoid başlangıç tedavisinde verilebilir. Nefrotik düzeyde proteinürisi olan veya RAAS blokörü ve kortikosteroid altında persistan proteinürisi olan (>1 gram/gün) hastalara immünsupresif tedavi eklenmelidir. Bu amaçla MMF +/- Kalsinörin inhibitörü veya IV Siklofosfamid veya Rituximab kullanılabilir.

Nöropsikiyatrik Tutulum Tedavi Modaliteleri

Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından 1999 yılında 19 farklı SLE ilişkili nöropsikiyatrik olgu tanımı yapılmıştır. [26] Bunların içinde santral sinir sistemi (SSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) tutulumları mevcuttur. Başağrısı, psikoz, duygudurum değişiklikleri, kognitif bozulmalar ile serebrovasküler olaylar, nöbet, demiyelizan hastalıklar, kore görülebilmektedir. Bu hastalar altta yatan metabolik bozukluklar, enfeksiyon, diabetes mellitus, hipertansiyon veya kardiyovasküler risk faktörleri açısından da değerlendirilmeli; bu tabloya yönelik antiepileptik,

antidiyabetik, lipid düşürücü, anksiyolitik, antidepresan vb. standart semptomatik tedavi verilmelidir.

İskemik olaylarda, primer korumada hastalarda düşük doz aspirin önerilmektedir. [43] Özellikle anti-fosfolipid antikor sendromu ilişkili iskemik olaylarda sekonder koruma açısından ömür boyu antikoagülasyon önerilmektedir. Bu açıdan tedavide Varfarin kullanılmaktadır. [44]

İnflamatuvar nörolojik antitelerde, glukokortikoid ile siklofosamid, rituksimab gibi ajanların çalışması mevcuttur. Yine de, immunsupresif ve biyolojik ajanlarla nöropsikiyatrik bulgularda iyileşme açısından çalışmalar kısıtlıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Popülasyonu ve Hasta Seçimi

Çalışma dizaynı: Tek merkezli, kesitsel, gözlemsel bir çalışmadır.

Veri kaynağı: Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde hasta verilerinin kaydedildiği Nucleus kayıt sistemi kullanılmıştır.

Etik Onay: Araştırma, SBA 24/343 kayıt numaralı onay ile yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel özellikleri:

18 yaş ve üzeri,

Nisan 2024 - Aralık 2024 arasında Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda muayene/tetkik edilen ve SLE tanısıyla izlenen,

SLE tanısı 2019 EULAR/ACR sınıflama kriterlerini karşılayan hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmadan dışlanan hastaların genel özellikleri:

SLE'ye ek olarak Romatoid Artrit ve Sjögren gibi diğer bağ doku hastaları eşlik eden hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların aşağıdaki demografik ve klinik özellikleri kaydedilmiştir;

Demografik özellikler olarak aşağıdaki bilgiler sorgulanmıştır;

- Doğum tarihi (aa/gg/yy) - Güncel Yaş
- Tanı yaşı
- Cinsiyet (kadın/erkek)
- Hastalık süresi
- Boy - Kilo – Vücut Kitle İndeksi (VKİ)
- Sigara kullanımı (hiç kullanmamış, bırakmış, aktif içici)
- Sigara paket/yılı
- Alkol kullanımı (hiç kullanmamış, sosyal içici, düzenli kullanım)
- Cerrahi öyküsü (el cerrahisi ve/veya ayak cerrahisi ve/veya renal nakil ve diğer)

3.2.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Klinik Özellikleri

SLE klinik özellikleri için aşağıdaki sorgulama yapılmıştır;

SLE hastalarının tanı anında, tüm takip süresince ve son başvurusu sırasındaki klinik değerlendirmesi yapılmıştır. Tutulumlar var/yok şeklinde kaydedilmiştir. Buna göre;

Cilt tutulumu; malar rash, diskoid lupus eritematozus (DLE), subakut kutanöz lupus eritematozus olarak gruplandırılmıştır. Üçünden birinin varlığı “cilt tutulumu var” olarak kabul edilmiştir.

Hematolojik tutulum; anemi (hemolitik veya non-hemolitik) ve/veya lökopeni ve/veya trombositopeni olarak kaydedilmiştir. SLE spesifik hematolojik tutulum varlığı hemolitik anemi, pansitopeni, lökopeni, trombositopeni varlığında pozitif kaydedilmiştir. Hemolitik anemi için coombs pozitifliği, haptoglobin düşüklüğü, retikülositoz, LDH yüksekliği şartı aranmıştır. 2019 EULAR/ACR SLE sınıflama kriterlerinde belirttiği üzere, lökopeni <4000, trombositopeni <100.000 olması durumunda pozitif kaydedilmiştir.

Seröz zar tutulumu (Serozit); Plevra ve perikard tutulumu kaydedilmiştir. Buna yönelik hastanın sorgulamasına ek; transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve

bilgisayarlı tomografi (BT)'de perikardit - plörit saptanması ve/veya plevral - perikardiyal efüzyon ile varsa torasentez/perikardiyosentez öyküsüne göre pozitif kaydedilmiştir.

Nörolojik tutulum: Hastanın iskemik/hemorajik serebrovasküler olay (SVO) öyküsü ile nöbet, kraniyal sinir tutulumu öyküsü sorgulanarak; geriye dönük manyetik rezonans (MR) ve BT görüntü resmi raporları değerlendirilmiştir.

Böbrek tutulumu: proteinüri, hematüri ve/veya pyüri ve/veya idrarda silendir varlığı, teleskopik idrar ve eğer varsa böbrek biyopsileri not edilerek böbrek tutulumu var veya yok olarak gruplandırılmıştır.

3.2.3. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Eklem Tutulum Paternleri

SLE ve eklem tutulumu;

Hastaların eklem tutulumları ayrıntılı olarak sorgulanmıştır. Bu sorgulama, fizik muayeneye ek olarak Nucleus sisteminde kayıtlı konvansiyonel el ve/veya ayak grafileri ile el/ayak MR görüntü ve resmi raporları değerlendirilmiştir. Eğer hastada Jaccoud artropatisi ile uyumlu tutulum düşünülüyse aynı romatoloji uzmanı (ME) tarafından el ve/veya ayak US görüntüleri kaydedilmiştir.

Eklem tutulum varlığı üç ana başlık altında değerlendirilmiştir.

- Birincisi; artralji (eklem ağrısı) var, ancak artrit bulgusu (eklem şişliği, kızarıklığı gibi) olmayan hastalar;
- İkincisi; artrit bulgusu olan ancak Jaccoud Artropatisi saptanmayan hastalar;
- Üçüncüsü; Jaccoud eklem deformitesi olan hastalardır.
- Eğer bu üç tutulumdan hiçbiri saptanmaz ise “eklem tutulumu yok” olarak gruplandırılmıştır.

Jaccoud artropatisinin varlığı Santiago M. ve ark. tarafından standardize edilen aşağıdaki tanıma göre gruplandırılmıştır. [6]

- 1) Klasik eklem deformitelerinin olması: Ulnar deviasyon, kuğu boynu deformitesi, Z parmak deformitesi, düğme iliği deformitesi ve halluks valgum
- 2) Konvansiyonel radyografide eklem erozyonunun saptanmaması

Eğer JA saptanmış ise;

- Jaccoud Artropatisi varlığında şekil bozukluğunu ilk fark etme zamanı (yıl)
- Jaccoud Artropatisi varlığında deforme eklem yerleri (Radiokarpal eklem, karpometakarpal, metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal, distal interfalangeal eklemler, birinci interfalangeal eklem kaydedilmiştir.)
- Jaccoud Artropatisi varlığında redükte edilebilen eklemler (Radiokarpal eklem, karpometakarpal, metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal, distal interfalangeal eklemler, birinci interfalangeal eklem kaydedilmiştir.)

Artrit saptanmış ancak JA olmayan hastalarda şu sorgulama yapılmıştır;

- Son vizite kadar olan artrit sayısı
- Son vizite kadar olan artrit/artralji varlığı
- Son vizite kadar artralji olan eklem bölgeleri
- Son vizite kadar artrit olan eklem bölgeleri
- Güncel artralji varlığı
- Güncel artrit varlığı

El ve/veya ayak konvansiyonel grafiler deneyimli romatoloji uzmanı (UK) tarafından tekrar değerlendirilmiştir. Erozyon varlığı, subluksasyon, eklem aralığında daralma not edilmiştir.

El USG bulguları, erozyon, efüzyon, sinovit, tenosinovit, sinoviyal hipertrofi ve doppler bulgularına göre kaydedilmiştir.

Hastaların muayene/tetkik esnasında şikayetleri ile pozitif USG bulguları saptanması durumunda çekilen el MR bulguları; kas-iskelet bulguları konusunda deneyimli radyoloji doktoru tarafından değerlendirilmiş ve hastalar sinovit, tenosinovit, erozyon, subluksasyon varlığına göre not edilmiştir.

3.2.4. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Laboratuvar Özellikleri

Laboratuvar değerlendirmesi tanı anında, son kontrolde ve takip süresince olmak üzere kaydedilmiştir. Takip sırasında en kötü değer not edilmiştir.

Tam kan sayımında lökosit, trombosit, lenfosit, nötrofil, hemoglobin kaydedilmiştir.

Biyokimya değerlendirmesinde albümin kaydedilmiştir.

Hemoliz değerlendirmesinde coombs pozitifliği kaydedilmiştir.

Tam idrar analizinde eritrosit, lökosit, silendir varlığı kaydedilmiştir. Eritrosit sayısının > 5 olması hematüri, lökosit sayısının > 5 olması pyüri (enfeksiyon ekarte edildikten sonra), silendirler (>1) silendirüri olarak kaydedilmiştir. Hematüri, pyüri ve silendirürinin birlikte olması teleskopik idrar olarak not edilmiştir.

Proteinüri: Hastaların spot idrarda protein/kreatinin (mg/g kreatinin cinsinden) ve/veya gerekli durumda 24 saatlik idrar proteini (mg/gün cinsinden) not edilmiştir. Takipler sırasındaki en yüksek proteinüri değerine göre < 500 mg, 500 mg - 3.5 gram ve > 3.5 gram olarak gruplandırılmıştır.

Kompleman: C3 ve C4 değerleri Hacettepe Üniversitesi laboratuvar sisteminde farklı zamanlarda farklı sınırlara göre kaydedilmiştir. Hastaların değerleri sınıra göre normal/düşük olarak kaydedilmiştir.

Otoantikörler: Antinükleer antikor (ANA), antids-DNA, ENA, anti-kardiyolipin IgG (AKA IgG), anti-kardiyolipin IgM (AKA IgM), Beta-2 glikoprotein IgM, Beta-2 glikoprotein IgG, Lupus antikoagülan oranı (LAK)

ANA değerleri tanı ve takipler sırasındaki en yüksek titre pozitiflik not edilmiştir. Buna göre > 1/1000, 1/640, 1/320, 1/160, 1/100, negatif olarak gruplanmıştır. ANA boyanma alt tipi homojen, periferik, granüler (benekli) şeklinde not edilmiştir.

ds-DNA: HÜ laboratuvar sistemlerinde ds-DNA titreleri farklı zamanlarda farklı şekillerde kaydedilmiştir. Buna göre ds-DNA pozitifliği pozitif/negatif olarak gruplanmıştır. Aynı zamanda değer olarak da kaydedilmiştir.

ENA: SS-A, SS-B, anti-Smith, RNP antikorları tüm takip sırasında pozitif/negatif olarak not edilmiştir.

AKA IgG pozitifliğinin en az iki defa pozitif olması dikkate alınmıştır. Hastaların antikor değerleri not edilmiştir. AKA pozitifliğine göre düşük titrede, orta titrede ve yüksek titrede pozitiflik olarak gruplanmıştır.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Tedavi Özellikleri

1) Hastaların şu zamana kadar aldığı tedaviler kaydedildi.

- Hidroksiklorokin kullanımı (var/yok)
- Glukokortikoid kullanımı (var/yok)
- Azatioprin kullanımı (var/yok)
- Mikofenolat mofetil kullanımı (var/yok)
- Siklofosamid kullanımı (var/yok)
- Rituksimab kullanımı (var/yok)
- IVIG kullanımı (var/yok)
- Leflunomid kullanımı (var/yok)
- Metotreksat kullanımı (var/yok)
- Kolşisin kullanımı (var/yok)
- Plazmaferez kullanımı (var/yok)
- Siklosporin kullanımı (var/yok)
- Takrolimus kullanımı (var/yok)

2) Hastaların şu zamana kadar aldıkları glukokortikoid miktarı (metilprednizolon ve gram cinsinden)

3) Hastaların son vizitte aldıkları medikal tedavi (var/yok şeklinde)

3.4. Çalışmaya Dahil Edilen Jaccoud Artropatisi Saptanan Hastalarda Kullanılan Ölçekler

JA saptanan hastalarda SLE hastalık aktivitesi ve fonksiyonel durumu değerlendirilmiştir. SLE aktivite indeksi olarak “SLEDAI-2k”, hasar indeksi olarak “SLICC/ACR Damage Index”, fonksiyonel ölçek olarak “HAQ” kullanılmıştır.

3.4.1. SLE Hastalık Aktivite Ölçeği

SLE hastalık aktivite değerlendirmesinde SLEDAI-2K (SLE Disease Activity Index - 2000 = SLE Hastalık Aktivite İndeksi - 2000) kullanıldı. Bu ölçek, birçok ülkede uzun yıllardır valide edilmiş global hastalık aktivite ölçeklerinden biridir. 24 soru ile organ sistemleri sorgulanarak ve hastaların semptomları ile klinik ve laboratuvar bulgularını değerlendirerek hesaplanır, amacı hastalık aktivitesini objektifleştirmektir. Toplam skor 105 puan olmasına karşın; yapılan çalışmalar ≥ 4 puanın aktif hastalığı göstermede yeterli bulmuştur. Takip esnasında hastalık seyrinde iyileşme veya kötüleşme ≥ 4 puan değişimiyle tanımlanır. Santral sinir sistemi tutulumu, aktif renal hastalık, vaskülit gibi ciddi organ tutulumları; daha yüksek puana sahiptir. Her bir soruda SLE dışı, metabolik, ilaç kaynaklı, enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır.

Aşağıda sorulan sorularla birlikte eşlik eden puanlaması belirtilmiştir:

- Yeni başlangıçlı nöbet (8p)
- Psikoz (Gerçeklik algısında ciddi bozulmaya bağlı normal aktiviteleri gerçekleştirme becerisinde değişiklik) (8p)
- Organik Beyin Sendromu (Oryantasyon, hafıza veya diğer zeka fonksiyonlarında bozulma ve ani başlangıçlı dalgalanan klinik özelliklerle birlikte zihinsel fonksiyonlarda değişiklik) (8p)
- Görsel değişiklikler (SLE retinal değişiklik bulguları) (8p)
- Yeni başlangıçlı motor veya duyuşal duyuşal nöropati (kraniyal sinirler dahil) (8p)
- Lupus baş ağrısı (Şiddetli persistan baş ağrısı: migren tipi olabilir; ancak narkotik analjeziye yanıt vermemelidir) (8p)
- Yeni başlangıçlı serebrovasküler olay (8p)

- Vaskülit (Ülserleşme, gangren, hassas parmak nodülleri, periungual enfarkt, splinter hemoraji, biyopsi veya anjiyogramla kanıtlanmış vaskülit) (8p)
- Artrit (≥ 2 eklem) (4p)
- Miyozit (Artmış kreatin fosfokinaz/aldolaz veya elektromiyogram değişiklikleriyle ilişkili proksimal kas ağrısı/zayıflığı veya miyoziti doğrulayan biyopsi) (4p)
- İdrarda hem granüler veya eritrosit silendirleri (4p)
- Hematüri (idrarda >5 eritrosit)
- Proteinüri (>500 mg/24 saat) (4p)
- Piyüri (idrarda >5 lökosit) (4p)
- İnflamatuvar döküntü (2p)
- Alopesi (Yeni başlangıçlı veya nükseden anormal, yama görünümlü veya yaygın saç kaybı) (2p)
- Mukozal ülser (oral veya nazal) (2p)
- Plevral kalınlaşma veya plevral efüzyon ile birlikte plöretik göğüs ağrısı varlığı (2p)
- Perikardit [perikardiyal ağrı ile birlikte şunlardan ≥ 1 varlığı: frotman, efüzyon, elektrokardiyogram (EKG) ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) bulgusu] (2p)
- Kompleman düşüklüğü (C3 – C4 düşüklüğü) (2p)
- ds-DNA yüksekliği (2p)
- Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ (1p)
- Trombositopeni (<100.000 trombosit/ mm^3) (1p)
- Lökopeni (<3000 lökosit/ mm^3) (1p)

3.4.2. SLE Hasar Ölçeği [45]

SLE organ tutulum hasar değerlendirmesinde SLICC/ACR Damage Index (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index = Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri/Amerikan Romatoloji Derneği Hasar İndeksi) kullanıldı. Bu ölçekte SLE tanı anından bu yana gelişen oküler (0-2 puan), nöropsikiyatrik (0-6 puan), renal (0-3 puan), pulmoner (0-5 puan), kardiyovasküler (0-6 puan), periferik vasküler (0-5 puan),

gastrointestinal (0-6 puan), muskuloskeletal (0-7 puan), mukokutanöz (0-3 puan) tutulum ile prematür gonadal yetmezlik (0-1 puan), diabetes mellitus (0-1 puan) ve malignite varlığı (0-2 puan) skorlanarak hesaplanır. Ölçek kapsamında mevcut tutulumların 6 aydır mevcut olması gerekir. SLE hastalarının takip değerlendirmesinde teorik olarak SDI ölçeğinde en yüksek 47 puan alabilir. Mevcut ölçekle; “0 puan” hasar yok, “ ≥ 1 puan” hasar var şeklinde gruplandırılır. Skor ne kadar yüksekse SLE sekonder organ hasarı daha fazla olarak kabul edilir.

3.4.3. SLE Fonksiyonel Durum Ölçeği

Hastanın fonksiyonel durumunun değerlendirmesinde HAQ (Health Assessment Questionnaire = Sağlık Değerlendirme Anketi) kullanıldı. HAQ testi; günlük yaşamdaki fiziksel aktiviteleri (giyinme, oturup/kalkma, yemek yeme, kavrama, kendi hijyenini sağlayabilme, yürüyüş, uzanma, günlük işler) yapabilme durumunu ölçmek için tasarlanmış, hastalar tarafından doldurulan yirmi sorudan oluşan anket şeklinde uygulanan bir testtir. HAQ 0-3 arasında skorlanmaktadır. Skor ne kadar yüksek ise hastanın fonksiyonel durumu o kadar kötüdür.

3.5. İstatistiksel Analiz

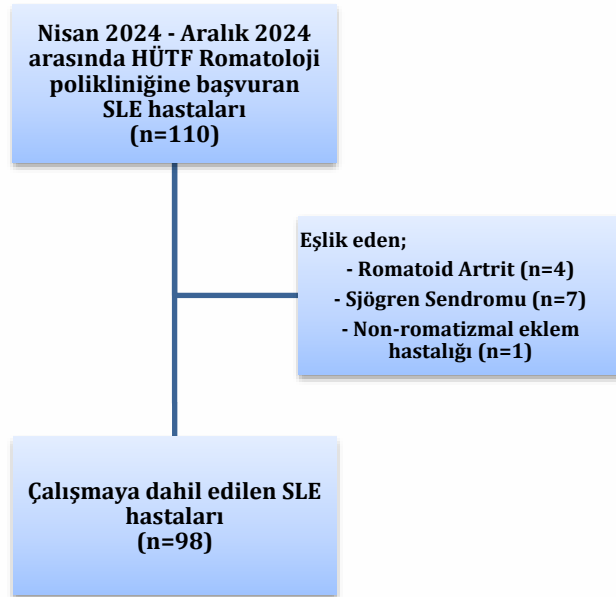
Verilerin analizinde SPSS 26.0 yazılımı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum–maksimum) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Çok değişkenli analizde, anlamlı bulunan değişkenler lojistik regresyon modeline dahil edilerek odds oranları (%95 güven aralığı ile) hesaplandı.

4. BULGULAR

4.1. Tüm Hastaların Genel Özellikleri

4.1.1. Çalışma Popülasyonu

Nisan - Aralık 2024 arasında polikliniğimize 110 adet SLE hastası başvurdu. Bunlardan 4 tanesi Romatoid Artrit (RA), 7 tanesi Sjögren sendromu (SjS), 1 tanesi non-romatizmal eklem hastalığı eşlik etmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Geriye kalan 98 SLE hastası (n=98) analiz edildi. 10 tanesinde (n=10, %10) Jaccoud Artropatisi saptanırken, 47 tanesinde (n=47, %48) JA dışı artrit, 30 tanesinde (n=30, %31) izole artralji saptandı. Tüm hastaların 11 tanesinde (n=11, %11) tanı anından bu yana herhangi bir eklem şikayeti yoktu.



Şekil 1. Çalışma popülasyonu

4.1.2. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 98 hastadan 83 tanesi (%84.7) kadındı ve ortalama yaş 41.1 ($\pm$ 13.8) olarak saptandı. Ortalama hastalık süresi 12.8 ($\pm$ 8.2) yıldır, 16.9 ($\pm$ 9.3) yıl ile JA grubunun ortalama hastalık süresi daha uzun olarak saptandı. Tüm hastaların 19 tanesi (%19.4) aktif sigara kullanırken, 16 tanesi (%16.3) sigarayı bırakmış, 63 tanesi (%64.3) hiç kullanmamıştı. Aktif sigara kullanan grupta en büyük

çoğunluk JA dışı artrit grubundaydı (n=12, %25.5). Hastaların 12'si (%12.2) alkolü haftada 2 kereden az kullanırken, 86'sı (%87.6) hiç kullanmamıştı. Tüm hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 24.9 kg/m² olduğu görüldü, JA grubundaki hastaların diğer gruplara göre daha düşük (22.3±1.9) olmakla birlikte; tüm grupların ortalama vücut kitle indeksi karşılaştırıldığında hepsi normal aralıkta olarak değerlendirildi.

4.1.3. Eklem Dışı Klinik Bulgular

Tüm hastaların cilt, hematolojik, böbrek, nörolojik ve seröz zar tutulumunun tanı anında ve hastalık süresinceki varlığı değerlendirildi. SLE hastalarında eklem tutulumu ayrı başlıkta detaylı incelendi. Hastaların eklem dışı klinik bulguları değerlendirildiğinde; tüm hastalar arasında tanı anında 58 hasta (%59.2) ile en çok cilt tutulumu mevcuttu. Bunu 33 hasta (%33.7) ile hematolojik tutulum ve 26 hasta (%26.5) ile böbrek tutulumu izledi. Takip süresince de tüm gruplarda cilt ve hematolojik tutulum sıklığı benzer iken; JA grubunda tüm hastalara kıyasla böbrek tutulumu [n=46 (%46.9) vs. n=6 (60)], nörolojik tutulum [n=13 (%13.3) vs. n=3 (%30)] ve seröz zar tutulumu [n=23 (%23.5) vs. n=6 (%60)] daha fazla görüldü.

4.1.4. SLE İlişkili Laboratuvar Bulguları

SLE hastalarının yalnızca 1 tanesinde tanı süresince anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği saptanmadı. Onun dışında tüm hastalarda farklı titrelerde ANA pozitifliği mevcuttu. 54 hastada (%55.1) hastalık seyri boyunca ANA titresi 1/1000 ve üzerinde olduğu görüldü. Tanı anında dsDNA yüksekliği en sık 35 hasta (%83.3) ile JA dışı artrit grubunda saptanırken; 4 hasta (%40) ile en az hiç eklem tutulumu olmayan grupta görüldü. Son vizitte tüm gruplarda ds-DNA pozitifliğinde azalma görülmesi, tedavi altındaki düşüş ile uyumlu olabileceği düşünüldü. ENA paneli antikorlarının tüm hastalık boyunca olan yüksekliği değerlendirildiğinde; SS-A (n=5,%50), SS-B (n=2, %20), anti-Sm (n=2, %20), RNP (n=5, %50) JA grubunda belirgin yüksekti. Tanı anında C3 (n=28, %65.1) ve C4 (n=31, %72.1) düşüklüğü en çok JA dışı artrit grubunda saptandı. Tanı anında C3 düşüklüğü en az (n=4, %36.4) hiç eklem tutulumu olmayan grupta saptanırken, tanı anında C4 düşüklüğü en az (n=31, %72.1) hastada saptandı.

Anti-fosfolipid antikorlar 62 hastada (%68.9) negatif saptanırken; pozitiflik saptanan hastaların çoğunluğu düşük pozitifliği (n=17, %18.9). AFAS antikorlarında yüksek pozitiflik en çok hiç eklem tutulumu olmayan grupta saptandı (n=2, %20).

Çalışmaya dahil edilen SLE hastalarının tamamında hayatları boyunca sitopenilerden en çok anemi görüldü (n=83, %84.7) İkinci sıklıkta lenfopeni izlendi (n=66, 67.3) Hastalarda takip süresince en az trombositopeni görüldü. (n=24, %24.5). Şu zamana kadar görülen anemi (n=10, %100), lökopeni (n=7, %70), trombositopeni (n=5, %50) en sık görüldüğü grup JA hastaları idi.

Tanı anında 73 hastada (%80.2) <500 mg/gün proteinüri saptandı. Tanı anında nefrotik düzeyde (>3.5 gram/gün) proteinürisi olan 7 hastanın 5'i (%18.5) tanı anından bu yana sadece eklem ağrısı tarifledi. Hastaların son vizitlerine kadar takiplerinde proteinüri miktarlarının azaldığı gözlemlendi. Son vizitte nefrotik düzeyde proteinürisi olan 1 hasta varken; 92 hastanın (%93.9) 500 mg/gün altında proteinürisi mevcuttu.

4.1.5. SLE ve Tedavi Seçenekleri

Son olarak hastaların şu zamana kadarki ve en son aldığı tedaviler değerlendirildiğinde; neredeyse tamamına yakının hayatları boyunca en az bir kez hidroksiklorokin (n=96, %98) ve glukokortikoid (n=93, %94.9) tedavisi aldığı görüldü. Mikofenolat mofetil (MMF), en sık JA grubunda tedavide kullanılmıştı (n=8, %80) Buna ek olarak, ortalama glukokortikoid kümülatif dozu 27.8 gram (metilprednizolon cinsinden) ile JA grubunda saptandı. Bu değer, eklem deformitesine ilerleyen süreçte daha agresif veya uzun süreli tedavi ile ilişkilendirilebileceği düşünüldü.

Tablo 1.1. SLE hastalarının eklem tutulumlarına göre demografik özellikleri

	Tüm hastalar (n=98)	JA (n=10)	Artrit (JA dışı) (n=47)	Artralji (n=30)	Eklem tutulumu yok (n=11)
Yaş - ortalama (SD)	41.1 (13.8)	45.3 (10.2)	39.4 (14.8)	39.9 (12.5)	47.5 (14.7)
Cinsiyet - Kadın n (%)	83 (84.7)	8 (80)	39 (83)	27 (90)	9 (81.8)
Hastalık süresi - ortalama (SD)	12.8 (8.2)	16.9 (9.3)	11.8 (7.1)	12.9 (9.5)	13 (7.2)
Sigara n (%)					
- İçiyor	19 (19.4)	2 (20)	12 (25.5)	3 (10)	2 (18.2)
- Bırakmış	16 (16.3)	3 (30)	4 (8.5)	8 (26.7)	1 (9.1)
- Hiç içmemiş	63 (64.3)	5 (50)	31 (66)	19 (63.3)	8 (72.7)
Sigara (paket/yıl) ortalama (SD) ortanca (min-max)	4.5 (9.7) 0 (0-50)	3.5 (4.9) 1 (0-13)	5 (10.7) 0 (0-50)	2.9 (6.9) 0 (0-30)	7 (14.4) 0 (0-45)
Alkol – n (%)					
- Hiç kullanmamış	86 (87.8)	7 (70)	40 (85.1)	29 (96.7)	10 (90.9)
- Sosyal içici	12 (12.2)	3 (30)	7 (14.9)	1 (3.3)	1 (9.1)
VKİ - ortalama (SD) Ortanca (min-max)	24.9 (4.9) 24.1 (16.4 - 42.2)	22.3 (1.9) 22 (19.3 – 25.7)	25.7 (5.4) 24.9 (16.5 – 42.2)	24.6 (4.5) 24.1 (17.3 – 36.9)	24.7 (4.8) 24.2 (16.4-33.0)

Tablo 1.2. SLE hastalarının eklem tutulumlarına göre eklem dışı klinik bulguları

	Tüm hastalar (n=98)	JA (n=10)	Artrit (JA dışı) (n=47)	Artralji (n=30)	Eklem tutulumu yok (n=11)
Deri – n (%)					
- Tanı anında	58 (59.2)	6 (60)	27 (57.4)	20 (66.7)	5 (45.5)
- Şu zamana kadar	63 (64.3)	6 (60)	29 (61.7)	21 (70)	7 (63.6)
Hematoloji – n (%)					
- Tanı anında	33 (33.7)	2 (20)	16 (34)	12 (40)	3 (27.3)
- Şu zamana kadar	69 (70.4)	7 (70)	34 (72.3)	21 (70)	7 (63.6)
Böbrek – n (%)					
- Tanı anında	26 (26.5)	2 (20)	11 (23.4)	9 (30)	4 (36.4)
- Şu zamana kadar	46 (46.9)	6 (60)	20 (42.6)	14 (46.7)	6 (54.5)
Nörolojik – n (%)					
- Tanı anında	9 (9.2)	2 (20)	3 (6.4)	1 (3.3)	3 (27.3)
- Şu zamana kadar	13 (13.3)	3 (30)	5 (10.6)	2 (6.7)	3 (27.3)
Serozit – n (%)					
- Tanı anında	17 (17.3)	2 (20)	10 (21.3)	4 (13.3)	1 (9.1)
- Şu zamana kadar	23 (23.5)	6 (60)	10 (21.3)	6 (20)	1 (9.1)

Tablo 1.3.1. SLE hastalarının eklem gruplarına göre SLE ilişkili laboratuvar parametreleri karşılaştırması - 1

OTOANTİKORLAR	Tüm hastalar (n=98)	JA (n=10)	Artrit (JA dışı) (n=47)	Artralji (n=30)	Eklem tutulumu yok (n=11)
ANA – n (%) (Şu zamana kadar)					
- <i>Negatif</i>	1 (1)	0	1 (2.1)	0	0
- <i>1/100</i>	5 (5.1)	0	3 (6.4)	2 (6.7)	0
- <i>1/160</i>	5 (5.1)	1 (10)	3 (6.4)	1 (3.3)	0
- <i>1/320</i>	28 (28.6)	2 (20)	11 (23.4)	12 (40)	3 (27.3)
- <i>1/640</i>	5 (5.1)	1 (10)	3 (6.4)	1 (3.3)	0
- <i>1/1000</i>	54 (55.1)	6 (60)	26 (55.3)	14 (46.7)	8 (72.7)
ds-DNA yüksekliği – n (%)					
- <i>Tanı anında</i>	67 (76.1)	6 (66.7)	35 (83.3)	22 (81.5)	4 (40)
- <i>Şu zamana kadar</i>	78 (79.6)	7 (70)	39 (83)	25 (83.3)	7 (63.6)
- <i>Son ziyaret</i>	38 (38.8)	3 (30)	19 (40.4)	13 (43.3)	3 (27.3)
SS-A pozitifliği – n (%) Şu zamana kadar	32 (33)	5 (50)	16 (34)	8 (27.6)	3 (27.3)
SS-B pozitifliği – n (%) Şu zamana kadar	8 (8.2)	2 (20)	2 (4.3)	2 (6.9)	2 (18.2)

Tablo 1.3.1. (devam) SLE hastalarının eklem gruplarına göre SLE ilişkili laboratuvar parametreleri karşılaştırması - 1

Anti-Sm – n (%) Şu zamana kadar	15 (15.5)	2 (20)	8 (17)	5 (17.2)	0
RNP – n (%) Şu zamana kadar	31 (32)	5 (50)	15 (31.9)	8 (27.6)	3 (27.3)
C3 düşüklüğü – n (%) - Tanı anında - Şu zamana kadar - Son ziyaret	55 (60.4) 81 (82.7) 36 (36.7)	5 (50) 8 (80) 5 (50)	28 (65.1) 38 (80.9) 15 (31.9)	18 (66.7) 27 (90) 14 (46.7)	4 (36.4) 8 (72.7) 2 (18.2)
C4 düşüklüğü – n (%) - Tanı anında - Şu zamana kadar - Son ziyaret	54 (60) 79 (80.6) 15 (15.3)	3 (30) 8 (80) 1 (10)	31 (72.1) 37 (78.7) 8 (17)	15 (55.6) 26 (86.7) 4 (13.3)	5 (50) 8 (72.7) 2 (18.2)
RF pozitif (>20) – n (%)	9 (10.9)	1 (11.1)	7 (17.1)	1 (4.2)	0
APLS pozitif – n (%) - negatif - düşük pozitif - yüksek pozitif	62 (68.9) 17 (18.9) 11 (11.2)	7 (70) 2 (20) 1 (10)	30 (71.4) 9 (21.4) 3 (7.1)	19 (67.9) 4 (14.3) 5 (17.9)	6 (60) 2 (20) 2 (20)

Tablo 1.3.2. SLE hastalarının eklem gruplarına göre SLE ilişkili laboratuvar parametreleri karşılaştırması - 2

	Tüm hastalar (n=98)	JA (n=10)	Artrit (JA dışı) (n=47)	Artralji (n=30)	Eklem tutulumu yok (n=11)
Lökopeni (<4000) – n (%)					
- Tanı anında	13 (14.6)	2 (20)	8 (19)	3 (11.5)	0
- Şu zamana kadar	58 (59.2)	7 (70)	32 (68.1)	13 (43.3)	6 (54.5)
- Son ziyaret	6 (6.1)	1 (10)	2 (4.3)	2 (6.7)	1
Lenfopeni (<1000)					
- Tanı anında	22 (24.2)	2 (20)	12 (27.9)	4 (14.8)	4 (36.4)
- Şu zamana kadar	66 (67.3)	9 (90)	28 (59.6)	21 (70)	8 (72.7)
- Son ziyaret	10 (10.2)	2 (20)	4 (8.5)	3 (10)	1 (9.1)
Nötropeni (<1500)					
- Tanı anında	5 (5.5)	2 (20)	2 (4.7)	1 (3.7)	0
- Şu zamana kadar	26 (26.5)	5 (50)	12 (25.5)	5 (16.7)	4 (36.4)
- Son ziyaret	3 (3.1)	1 (10)	1 (2.1)	1 (3.3)	0
Trombositopeni (<100.000)					
- Tanı anında	15 (16.5)	1 (10)	4 (9.3)	8 (8.8)	2 (18.2)
- Şu zamana kadar	24 (24.5)	5 (50)	6 (12.8)	9 (9.2)	4 (36.4)
- Son ziyaret	3 (3.1)	0	1 (2.1)	2 (2)	0
Anemi (K <12, E<13)					
- Tanı anında	44 (48.4)	5 (50)	20 (46.5)	12 (44.4)	7 (63.6)
- Şu zamana kadar	83 (84.7)	10 (100)	38 (80.9)	25 (83.3)	10 (90.9)
- Son ziyaret	17 (17.3)	4 (40)	6 (12.8)	6 (20)	1 (9.1)

Tablo 1.3.2. (devam) SLE hastalarının eklem gruplarına göre SLE ilişkili laboratuvar parametreleri karşılaştırması - 2

Proteinüri (Tanı)					
<0,5 gr/g	73 (80.2)	8 (80)	37 (86)	20 (74.1)	8 (72.7)
0,5-3,5 gr/g	11 (12.1)	2 (20)	5 (11.6)	2 (7.4)	2 (18.2)
>3,5 gr/g	7 (7.7)	0	1 (2.3)	5 (18.5)	1 (9.1)
Proteinüri (Şu zamana kadar en yüksek)					
<0,5 gr/g	59 (60.2)	4 (40)	31 (66)	19 (63.3)	5 (45.5)
0,5-3,5 gr/g	21 (21.4)	5 (50)	9 (19.1)	3 (10)	4 (36.4)
>3,5 gr/g	18 (18.4)	1 (10)	7 (14.9)	8 (26.7)	2 (18.2)
Proteinüri (Son ziyaret)					
<0,5 gr/g	92 (93.9)	10 (100)	45 (95.7)	28 (93.3)	9 (81.8)
0,5-3,5 gr/g	5 (5.1)	0	2 (4.3)	1 (3.3)	2 (18.2)
>3,5 gr/g	1 (1)	0	0	1 (3.3)	0

Tablo 1.4. SLE hastalarının eklem gruplarına göre tedavi özellikleri

TEDAVİ	Tüm hastalar (n=98)	JA (n=10)	Artrit (JA dışı) (n=47)	Artralji (n=30)	Eklem tutulumu yok (n=11)
Hayatları boyunca aldığı tedaviler n – (%)					
<i>Hidroksiklorokin</i>	96 (98)	10 (100)	47 (100)	29 (96.7)	10 (90.9)
<i>Glukokortikoid</i>	93 (94.9)	10 (100)	46 (97.9)	26 (86.7)	11 (100)
<i>Azatioprin</i>	49 (50)	4 (40)	28 (59.6)	14 (46.7)	3 (27.3)
<i>Mikofenolat mofetil</i>	47 (48)	8 (80)	19 (40.4)	13 (43.3)	7 (63.6)
<i>Siklofosfamid</i>	22 (22.4)	5 (50)	9 (19.1)	6 (20)	2 (18.2)
<i>Rituksimab</i>	15 (15.3)	4 (40)	7 (14.9)	3 (10)	1 (9.1)
<i>İntravenöz İmmünglobulin</i>	16 (16.3)	2 (20)	7 (14.9)	6 (20)	1 (9.1)
<i>Leflunomid</i>	5 (5.1)	0	4 (9.5)	1 (3.3)	0
<i>Metotreksat</i>	14 (14.3)	5 (50)	7 (14.9)	1 (3.3)	1 (9.1)
<i>Kolşisin</i>	8 (8.2)	3 (30)	5 (10.6)	0	0
<i>Plazma Exchange</i>	3 (3.1)	1 (10)	1 (2.1)	1 (3.3)	0
<i>Siklosporin</i>	4 (4.1)	2 (20)	1 (2.1)	0	1 (9.1)
<i>Takrolimus</i>	3 (3.1)	2 (20)	1 (2.1)	0	0

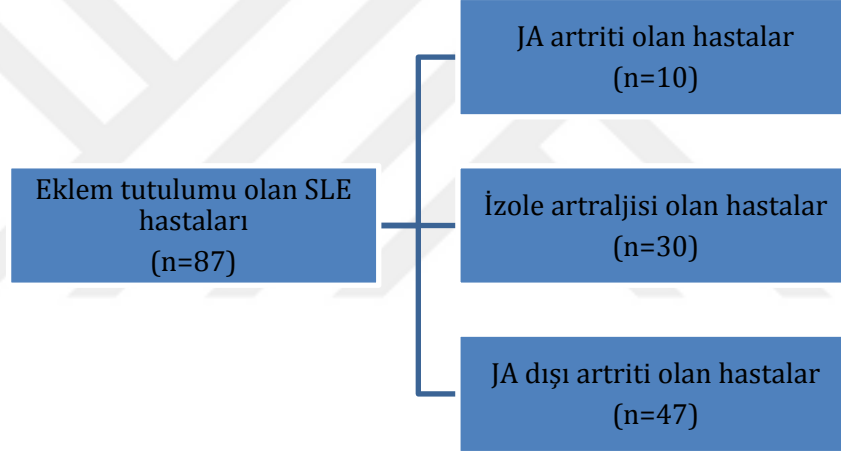
Tablo 1.4. (devam) SLE hastalarının eklem gruplarına göre tedavi özellikleri

Son Tedaviler - n – (%)					
<i>Hidroksiklorokin</i>	85 (86.7)	9 (90)	42 (89.4)	26 (86.7)	8 (72.7)
<i>Glukokortikoid</i>	64 (65.3)	5 (50)	35 (74.5)	17 (56.7)	7 (63.6)
<i>Azatioprin</i>	21 (21.4)	3 (30)	12 (25.5)	4 (13.3)	2 (18.2)
<i>Mikofenolat mofetil</i>	28 (28.6)	4 (40)	12 (25.5)	10 (33.3)	2 (18.2)
<i>İntravenöz İmmünglobin</i>	2 (2)	1 (10)	1 (2.1)	0	0
<i>Leflunomid</i>	1 (1)	0	1 (2.1)	0	0
<i>Metotreksat</i>	1 (1)	0	1 (2.1)	0	0
<i>Kolşisin</i>	2 (2)	1 (10)	1 (2.1)	0	0
<i>Takrolimus</i>	3 (3.1)	2 (20)	1 (2.1)	0	0
Son vizite kadar, toplam glukokortikoid dozu (gram, MPZ cinsinden) - ortalama (SD)	20.2 (16.5)	27.8 (22.3)	19.3 (16.8)	19.0 (14.6)	20.0 (14.5)

4.2. Eklem Tutulumu Saptanan Hastaların Özellikleri

4.2.1. Eklem Tutulumu Saptanan Hasta Popülasyonu

Çalışmaya dahil edilen SLE hastalarının 87 tanesinde (%89) eklem tutulumu saptandı. Bunların 47 tanesi (%48) JA dışı artrit, 10 tanesi (%10) Jaccoud artrit, 30 tanesi (%31) artralji şeklindeydi. Tanı anından bu yana hiç eklem tutulumu olmayan hastalar ile JA ve JA dışı arriti olanlar (Tablo 2) ile hiç eklem tutulumu olmayan hastalar ve tanı anından bu yana JA, JA dışı arriti ile artraljisi olan hastalar (Tablo 3) demografik özellikler, SLE ile ilintili klinik bulgular ve laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldı.



Şekil 2. Eklem tutulumu saptanan hasta popülasyonu

4.2.2. Eklem Tutulumu Saptanan Hastaların Demografik Özellikleri

Eklem tutulumu olan ve olmayan hastalar cinsiyete yönelik karşılaştırıldığında; her iki grupta da kadın çoğunlukta idi [n=74 (%85.1) vs. n=9 (%81.8)] Arriti olan hastalar, hiç eklem tutulumu olmayanlara göre daha erken tanı almış olsa da, her iki grup arasında bu açıdan istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. [p=0.13, OR: 1.04 (0.99 – 1.1)] Ancak artrit ve artraljisi olan grup ile tanı anından bu yana hiç eklem tutulumu olmayan hastalar karşılaştırıldığında eklem tutulumu olan grup daha genç yaşta tanı almış olarak saptandı. [p=0.03, OR: 1.07 (1.01 – 1.13)]

Eklem tutulumu olan hastalarda, olmayanlara göre VKİ daha yüksek görülmesine karşın, bu açıdan istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (p=0.88)

4.2.3. Eklem Dışı Klinik Bulgular

SLE hastalarında klinik tutulumlar karşılaştırıldığında eklem tutulumu varlığında tanı ve takip süresinde en sık cilt (n=53, %60.9 vs. n=56, %64.4) ve hematolojik tutulum (n=30, %34.5 vs. n=62, %71.3) görüldü. Her ne kadar hem izole artrit, hem de artrit veya artraljinin birlikte bulunduğu grup ile hiç eklem tutulumu olmayan grubun karşılaştırılmasında; eklem tutulumu varlığında tanı anında nörolojik tutulumun daha az görüldüğü saptansa da, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. [Tablo-2: p=0.1; OR: 5.15 (0.71 – 37.3); Tablo-3: p=0.1; OR: 4.67 (0.73 – 30.02)]

4.2.4. Artrit veya Artralji Yerleri

Artriti olan 57 hastanın 36'sı (%63.2) ile en sık proksimal interfalangeal eklemden (PİF); ikinci sıklıkta 26 hasta (%45.6) ile el bileği ekleminde artrit saptandı. Artrit saptanan hastalar arasında JA ve JA dışı grupta eklem tutulumu yeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların tamamı en sık el bileğinde ağrı tariflerken (n=48, %55.2); bunu çok az bir farkla PİF takip etti (n=47, %54).

4.2.5. Laboratuvar Parametreleri

Otoantikörler değerlendirildiğinde; her üç grupta da ANA titresi çoğunlukla >1/1000 idi. Eklem tutulumu olmayan grupta eklem tutulumu olan gruba kıyasla daha sık ANA >1000 görülmesine rağmen; istatistiksel anlamlılık saptanmadı. (p=0.73)

Tanı anında hem artrit, hem de artrit ve artralji grubunda ds-DNA belirgin yüksekti. [Tablo:2: p=0.01; OR: 7.64 (1.55 – 37.76); Tablo3: p=0.006, OR: 9.06 (1.85 – 44.25)] Özellikle, artrit ve artraljisi olan grup hiç eklem tutulumu olmayan hastalarla karşılaştırıldığında 9 kat daha sık dsDNA yüksekliği görüldü.

Her ne kadar tanı anında C3 düşüklüğü eklem tutulumu olan grupta daha sık görülse de; bu açıdan istatistiksel olarak anlamlılık saptanamadı. [p=0.49, OR: 1.73 (0.37 – 8.07)] Bunun dışında sitopeni veya proteinüri varlığının eklem tutulumu ile arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 2.1. Artriti olan ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların demografik özellikleri

	Artrit var (n=57)	Eklem tutulumu yok (n=11)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Cinsiyet Kadın – n (%)	47 (82.5)	9 (81.8)	1.0				
Tanı yaşı – ortalama (SD)	27.7 (13.6)	34.5 (18.5)	0,16	1.04 (0.99 – 1.10)	0.13		
Sigara – n (%)							
- <i>İçiyor</i>	14 (24.6)	2 (18.2)	0.83				
- <i>Bırakmış</i>	7 (12.3)	1 (9.1)					
- <i>Hiç içmemiş</i>	36 (63.2)	8 (72.7)					
VKİ - ortalama (SD)	25.1 (5.2)	24.7 (4.8)	0.80				

Tablo 2.2. Artriti olan ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların eklem dışı klinik bulguları

	Artrit var (n=57)	Eklem tutulumu yok (n=11)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Deri – n (%)							
- Tanı anında	33 (57.9)	5 (45.5)	0.52				
- Şu zamana kadar	35 (61.4)	7 (63.6)	1.0				
Hematoloji – n (%)							
- Tanı anında	18 (31.6)	3 (27.3)	1.0				
- Şu zamana kadar	41 (71.9)	7 (63.6)	0.72				
Böbrek – n (%)							
- Tanı anında	13 (22.8)	4 (36.4)	0.45				
- Şu zamana kadar	26 (45.6)	6 (54.5)	0.74				
Nörolojik – n (%)							
- Tanı anında	5 (8.8)	3 (27.3)	0.11	5.15 (0.71 – 37.3)	0.1		
- Şu zamana kadar	8 (14)	3 (27.3)	0.37				
Serozit – n (%)							
- Tanı anında	12 (21.1)	1 (9.1)	0.68				
- Şu zamana kadar	16 (28.1)	1 (9.1)	0.27				

Tablo 2.3.1. Artriti olan ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

	Artrit var (n=57)	Eklem tutulumu yok (n=11)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
ANA (Şu zamana kadar) – n (%)							
- Negatif	1 (1.8)	0	0.73				
- 1/100	3 (5.3)	0					
- 1/160	4 (7)	0					
- 1/320	13 (22.8)	3 (27.3)					
- 1/640	4 (7)	0					
- 1/1000	32 (56.1)	8 (72.7)					
dsDNA yüksek – n (%)							
- Tanı anında	41 (80.4)	4 (40)	0.015	7.68 (1.29 – 45.77)	0.02	7.64 (1.55 – 37.76)	0.01
- Şu zamana kadar	46 (80.7)	7 (63.6)	0.24				
- Son ziyaret	22 (38.6)	3 (27.3)	0.73				
SS-A pozitifliği (Şu zamana kadar)– n (%)	21 (36.8)	3 (27.3)	0.73				
SS-B pozitifliği (Şu zamana kadar) – n (%)	4 (7)	2 (18.2)	0.25				

Tablo 2.3.1. (devam) Artriti olan ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

Anti-Sm (Şu zamana kadar) – n (%)	10 (17.5)	0	0.2				
RNP (Şu zamana kadar) – n (%)	20 (35.1)	3 (27.3)	0.74				
C3 düşüklüğü – n (%)							
- Tanı anında	33 (62.3)	4 (36.4)	0.18	0.78 (0.15 – 4.22)	0.77		
- Şu zamana kadar	46 (80.7)	8 (72.7)	0.68				
- Son ziyaret	20 (35.1)	2 (18.2)	0.48				
C4 düşüklüğü – n (%)							
- Tanı anında	34 (64.2)	5 (50)	0.485				
- Şu zamana kadar	45 (78.9)	8 (72.7)	0.7				
- Son ziyaret	9 (15.8)	2 (18.2)	1.0				
RF pozitif (>20) – n (%)	8 (16)	0	0.58				
APLS pozitif – n (%)							
- negatif	37 (71.2)	6 (60)	0.48				
- düşük pozitif	11 (21.2)	2 (20)					
- yüksek pozitif	4 (7.7)	2 (20)					

Tablo 2.3.2. Artriti olan ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 2

	Artrit var (n=57)	Eklem tutulumu yok (n=11)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
Lökopeni (<4000) – n (%)							
- Tanı anında	10 (19.2)	0	0.19				
- Şu zamana kadar	39 (86.7)	6 (54.5)	0.49				
- Son ziyaret	3 (5.3)	1 (9.1)	0.515				
Lenfopeni (<1000)							
- Tanı anında	14 (26.4)	4 (36.4)	0.49				
- Şu zamana kadar	37 (64.9)	8 (72.7)	0.74				
- Son ziyaret	6 (10.5)	1 (9.1)	1.0				
Nötropeni (<1500)							
- Tanı anında	4 (7.5)	0	1.0				
- Şu zamana kadar	17 (29.8)	4 (36.4)	0.73				
- Son ziyaret	2 (3.5)	0	1.0				
Trombositopeni (<100.000)							
- Tanı anında	5 (7.8)	2 (3.1)	0.59				
- Şu zamana kadar	11 (16.2)	4 (5.9)	0.24				
- Son ziyaret	1 (1.5)	0	1.0				
Anemi (K <12, E<13)							
- Tanı anında	25 (47.2)	7 (63.6)	0.51				
- Şu zamana kadar	48 (84.2)	10 (90.9)	1.0				
- Son ziyaret	10 (17.5)	1 (9.1)	0.68				

Tablo 2.3.2. (devam) Artriti olan ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 2

Proteinüri (Tanı)							
<0,5 gr/g	45 (84.9)	8 (72.7)	0.4				
0,5-3,5 gr/g	7 (13.2)	2 (18.2)					
>3,5 gr/g	1 (1.9)	1 (9.1)					
<0,5 gr/g	45 (84.9)	8 (72.7)	0.38				
>0,5 gr/g	8 (15.1)	3 (27.3)					
Proteinüri (Şu zamana kadar)							
<0,5 gr/g	35 (61.4)	5 (45.5)	0.61				
0,5-3,5 gr/g	14 (24.6)	4 (36.4)					
>3,5 gr/g	8 (14)	2 (18.2)					
<0,5 gr/g	35 (61.4)	5 (45.5)	0.34				
>0,5 gr/g	22 (38.6)	6 (54.5)					
Proteinüri (Son ziyaret)							
<0,5 gr/g	55 (96.5)	9 (81.8)	0.12				
0,5-3,5 gr/g	2 (3.5)	2 (18.2)					
>3,5 gr/g	0	0					
<0,5 gr/g	55 (96.5)	9 (81.8)	0.12	Alttaki gruba göre:	0.38		
>0,5 gr/g	2 (3.5)	2 (18.2)		3.61 (0.19 – 66.65)			

Tablo 3.1. Artrit ve artralji olan ile hiç eklem tutulumu olmayan hastaların demografik özellikleri

	Artrit ve artralji var (n=87)	Eklem tutulumu yok (n=11)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Cinsiyet Kadın – n (%)	74 (85.1)	9 (81.8)	0.67				
Tanı yaşı – ortalama (SD)	27.5 (12.6)	34.5 (18.5)	0.1	1.05 (0.995 – 1.12)	0.075	1.07 (1.01 – 1.13)	0.03
Sigara – n (%)							
- İçiyor	17 (19.5)	2 (18.2)	0.76				
- Bırakmış	15 (17.2)	1 (9.1)					
- Hiç içmemiş	55 (63.2)	8 (72.7)					
VKİ - ortalama (SD)	24.9 (4.9)	24.7 (4.8)	0.88				

Tablo 3.2. Artrit ve artralji olan ile hiç eklem tutulumu olmayan hastaların eklem dışı klinik bulguları

	Artrit ve artralji var (n=87)	Eklem tutulumu yok (n=11)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Deri – n (%)							
- Tanı anında	53 (60.9)	5 (45.5)	0.35				
- Şu zamana kadar	56 (64.4)	7 (63.6)	1.0				
Hematoloji – n (%)							
- Tanı anında	30 (34.5)	3 (27.3)	0.75				
- Şu zamana kadar	62 (71.3)	7 (63.6)	0.73				
Böbrek – n (%)							
- Tanı anında	22 (25.3)	4 (36.4)	0.48				
- Şu zamana kadar	40 (46)	6 (54.5)	0.75				
Nörolojik – n (%)							
- Tanı anında	6 (6.9)	3 (27.3)	0.06	4.67 (0.73 – 30.02)	0.1		
- Şu zamana kadar	10 (11.5)	3 (27.3)	0.16				
Serozit – n (%)							
- Tanı anında	16 (18.4)	1 (9.1)	0.68				
- Şu zamana kadar	22 (25.3)	1 (9.1)	0.45				

Tablo 3.3.1. Artrit ve artralji olan ile hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

	Artrit ve artralji var (n=87)	Eklem tutulumu yok (n=11)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
ANA (Şu zamana kadar) – n (%)							
- Negatif	1 (1.1)	0	0.74				
- 1/100	5 (5.7)	0					
- 1/160	5 (5.7)	0					
- 1/320	25 (28.7)	3 (27.3)					
- 1/640	5 (5.7)	0					
- 1/1000	46 (52.9)	8 (72.7)					
dsDNA yüksek – n (%)							
- Tanı anında	63 (80.8)	4 (40)	0.01	7.73 (1.445 –	0.017	9.06 (1.85 – 44.25)	0.006
- Şu zamana kadar	71 (81.6)	7 (63.6)	0.23	41.315)			
- Son ziyaret	35 (40.2)	3 (27.3)	0.52				
SS-A pozitifliği (Şu zamana kadar)– n (%)	29 (33.7)	3 (27.3)	1.0				
SS-B pozitifliği (Şu zamana kadar) – n (%)	6 (7)	2 (18.2)	0.22				

Tablo 3.3.1. (devam) Artrit ve artralji olan ile hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

Anti-Sm (Şu zamana kadar) – n (%)	15 (17.4)	0	0.205				
RNP (Şu zamana kadar) – n (%)	28 (32.6)	3 (27.3)	1.0				
C3 düşüklüğü – n (%)							
- Tanı anında	51 (63.7)	4 (36.4)	0.105	1.73 (0.37 – 8.07)	0.49		
- Şu zamana kadar	73 (83.9)	8 (72.7)	0.4				
- Son ziyaret	34 (39.1)	2 (18.2)	0.32				
C4 düşüklüğü – n (%)							
- Tanı anında	49 (61.3)	5 (50)	0.51				
- Şu zamana kadar	71 (81.6)	8 (72.7)	0.44				
- Son ziyaret	13 (14.9)	2 (18.2)	0.67				
RF pozitif (>20) – n (%)	9 (12.2)	0	0.59				
APLS pozitif – n (%)							
- negatif	56 (70)	6 (60)	0.71				
- düşük pozitif	15 (18.8)	2 (20)					
- yüksek pozitif	9 (11.3)	2 (20)					

Tablo 3.3.2. Artrit ve artralji olan ile hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri – 2

	Artrit ve artralji var (n=87)	Eklem tutulumu yok (n=11)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
Lökopeni (<4000) – n (%)							
- Tanı anında	13 (16.7)	0	0.36				
- Şu zamana kadar	52 (59.8)	6 (54.5)	0.755				
- Son ziyaret	5 (5.7)	1 (9.1)	0.52				
Lenfopeni (<1000)							
- Tanı anında	18 (22.5)	4 (36.4)	0.45				
- Şu zamana kadar	58 (66.7)	8 (72.7)	1.0				
- Son ziyaret	9 (10.3)	1 (9.1)	1.0				
Nötropeni (<1500)							
- Tanı anında	5 (6.3)	0	1.0				
- Şu zamana kadar	22 (25.3)	4 (36.4)	0.475				
- Son ziyaret	3 (3.4)	0	1.0				
Trombositopeni (<100.000)							
- Tanı anında	13 (14.3)	2 (3.1)	1.0				
- Şu zamana kadar	20 (20.4)	4 (5.9)	0.455				
- Son ziyaret	3 (3.1)	0	1.0				
Anemi (K <12, E<13)							
- Tanı anında	37 (46.3)	7 (63.6)	0.34				
- Şu zamana kadar	73 (83.9)	10 (90.9)	1.0				
- Son ziyaret	16 (18.4)	1 (9.1)	0.68				

Tablo 3.3.2. (devam) Artrit ve artralji olan ile hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri – 2

Proteinüri (Tanı)						
<0,5 gr/g	65 (81.3)	8 (72.7)	0.78			
0,5-3,5 gr/g	9 (11.3)	2 (18.2)				
>3,5 gr/g	6 (7.5)	1 (9.1)				
<0,5 gr/g	65 (81.3)	8 (72.7)	0.45			
>0,5 gr/g	15 (18.8)	3 (27.3)				
Proteinüri (Şu zamana kadar)			0.42			
<0,5 gr/g	54 (62.1)	5 (45.5)				
0,5-3,5 gr/g	17 (19.5)	4 (36.4)				
>3,5 gr/g	16 (18.4)	2 (18.2)				
<0,5 gr/g	54 (62.1)	5 (45.5)	0.34			
>0,5 gr/g	33 (37.9)	6 (54.5)				
Proteinüri (Son ziyaret)						
<0,5 gr/g	83 (95.4)	9 (81.8)	0.11			
0,5-3,5 gr/g	3 (3.4)	2 (18.2)				
>3,5 gr/g	1 (1.1)	0				
<0,5 gr/g	83 (95.4)	9 (81.8)	0.13	Altındaki gruba göre:	0.43	
>0,5 gr/g	4 (4.5)	2 (18.2)		2.85 (0.21 – 38.32)		

Tablo 4. Artrit yerleri

	Artrit (n=57)	JA (n=10)	JA dışı artrit (n=47)	p
Temporomandibular (TME) n – (%)	6 (10.5)	2 (20)	4 (8.5)	0.28
Omuz n – (%)	3 (5.3)	1 (10)	2 (4.3)	0.45
Dirsek n – (%)	7 (12.3)	1(10)	6 (12.8)	1.0
El bileği n – (%)	26 (45.6)	4 (40)	22 (46.8)	0.74
Metakarpofalangeal (MKF) n – (%)	20 (35.1)	3 (30)	17 (36.2)	1.0
1. İnterfalangeal (1.IF) n – (%)	10 (17.5)	2 (20)	8 (17)	1.0
Proksimal interfalangeal eklem (PİF) – n (%)	36 (63.2)	8 (80)	28 (59.6)	0.295
Distal interfalangeal (DİF) n – (%)	10 (17.5)	3 (30)	7 (14.9)	0.36
Kalça n – (%)	1 (1.8)	0	1 (2.1)	1.0
Diz n – (%)	24 (42.1)	3 (30)	21 (44.7)	0.49
Ayak bileği n – (%)	17 (29.8)	4 (40)	13 (27.7)	0.46
Metatarsfalangeal (MTF) n - (%)	5 (8.8)	2 (20)	3 (6.4)	0.21

Tablo 5. Artralji yerleri

	Artrit ve Artralji (n=87)	JA (n=10)	JA dışı artrit (n=47)	İzole Artralji (n=30)
Temporomandibular (TME) n – (%)	7 (8)	2 (20)	5 (10.6)	0
Omuz n – (%)	17 (19.5)	1 (10)	11 (23.4)	5 (16.7)
Dirsek n – (%)	20 (23)	2 (20)	11 (23.4)	7 (23.3)
El bileği n – (%)	48 (55.2)	6 (60)	29 (61.7)	13 (43.3)
Metakarpofalangeal (MKF) n – (%)	31 (35.6)	4 (40)	22 (46.8)	5 (16.7)
1. İnterfalangeal (1.IF) n – (%)	11 (12.6)	2 (20)	9 (19.1)	0
Proksimal interfalangeal eklem (PİF) – n (%)	47 (54)	8 (80)	31 (66)	8 (26.7)
Distal interfalangeal (DİF) n – (%)	15 (17.2)	3 (30)	9 (19.1)	3 (10)
Kalça n – (%)	7 (8)	0	6 (12.8)	1 (3.3)
Diz n – (%)	46 (52.9)	3 (30)	29 (61.7)	14 (46.7)
Ayak bileği n – (%)	33 (37.9)	5 (50)	17 (36.2)	11 (36.7)
Tarsal n – (%)	5 (5.7)	1 (10)	3 (6.4)	1 (3.3)
Metatarsfalangeal (MTF) n - (%)	9 (10.3)	2 (20)	5 (10.6)	2 (6.7)

4.3. SLE ve JA Olan Hastaların Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 98 SLE hastasının 10 tanesi (%10) Jaccoud Artropatisi (JA) ile izlenmekteydi. Bu hastalar, JA dışı artriti olan, yalnızca artraljisi olan ve hiç eklem tutulumu olmayan hastalar ile karşılaştırıldı.

4.3.1. Demografik Özellikler

JA hastalarının 8 tanesi (%80) kadındı. Hastaların tanı yaşı ortalama 28.4 (± 13.6) idi. Hiç eklem tutulumu olmayan grupla kıyaslandığında JA hastaları daha erken yaşta tanı almasına karşın, aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. [28.4 ± 13.6 vs. 34.5 ± 18.5 ; $p=0.7$]

JA grubundaki hastalarda aktif içici grup en az sıklıkta ($n=2$, %20) olmakla birlikte; diğer gruplardan özellikle JA dışı artriti olan hastalarda aktif sigara içiciliği JA grubuna kıyasla daha fazla ($n=12$, %25.5) olduğu saptandı. Yine de buna yönelik karşılaştırmada istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. [$p=0.18$], OR: 5.04 (0.48 – 52.63)]

JA hastalarının vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $22.3(\pm 1.9)$ ile en düşük saptandı. Özellikle JA dışı artriti olan hastalarla karşılaştırıldığında hastaların VKİ ortalaması daha düşüktü. [$22.3(\pm 1.9)$ vs. $25.7 (\pm 5.4)$; $p=0.04$, OR: 0.79 (0.62 - 0.99)]

4.3.2. Eklem Dışı Klinik Bulgular

JA hastalarının eklem dışı (cilt, hematolojik, renal, nörolojik, serozit) bulguları değerlendirildiğinde tanı anında en sık cilt tutulumu ($n=6$, %60) görülürken; takipte en sık hematolojik tutulum ($n=7$, %70) saptandı. JA hastalarında cilt tutulumu, hematolojik tutulum ve seröz zar tutulumu değerlendirildiğinde diğer hasta gruplarıyla aralarında anlamlı farklılık saptanmadı.

Seröz zar tutulumu değerlendirildiğinde; JA hastalarının 2 tanesinde (%20) tanı anında, 6 tanesinde (%60) takip süresince serozit öyküsü mevcuttu. JA hastalarının hayatları boyunca diğer SLE hastalarına kıyasla 58.7 kat daha sık serozit geçirdiği saptandı. [$p=0.01$, OR: 58.68 (2.5 - 1379.26)] Ayrıntılı sonuçlara göre; hiç eklem

tutulumu olmayan gruba kıyasla JA hastalarının 15 kat ($p=0.03$, OR: 15 (1.34 - 167.64)); JA dışı artriti olan gruba kıyasla 13.5 kat ($p=0.03$; OR: 13.47 (1.34 - 135.81)); izole artralji olan gruba kıyasla 9 kat ($p=0.04$; OR: 8.95 (1.07 - 74.91)) daha sık serozit geçirdiği ortaya konuldu. Buna ek, JA hastaları diğer eklem tutulumu olan (JA dışı artrit veya artralji) hastalarla serozit sıklığı yönünde karşılaştırıldığında ise JA grubunda serozitin 11.9 kat daha sık saptandığı görüldü. [$p=0.005$, OR: 11.86 (2.1-67.04)]

Nörolojik tutulum tanı anında 2 (%20), takip süresince 3 (%30) JA hastasında mevcuttu. Bu grup, eklem tutulumu olan SLE hastaları ile karşılaştırıldığında, JA hastalarında 8.5 kat daha sık nörolojik tutulum saptandı. [$p=0.02$, OR: 8.52 (1.4 - 51.74)] Eklem tutulumu saptanan gruptan özellikle JA dışı artrit ve JA hastaları karşılaştırıldığında JA hastalarında 7.7 kat daha sık nörolojik tutulum mevcuttu. [$p=0.04$, OR: 7.7 (1.1 - 53.98)]

4.3.3. Laboratuvar Bulguları

Otoantikörler değerlendirildiğinde; JA hastalarının 6 tanesinde (%60) ANA $>1/1000$ olarak saptandı. En düşük ANA titresi 1 hastada (%10) 1/160 idi. dsDNA tanı anında 6 tane (%66.7) JA hastasında, takip süresince 7 tane (%70) JA hastasında yüksek saptandı. Eklem tutulumu olan veya olmayan grupla karşılaştırıldığında bu açıdan istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ENA paneli (SS-A, SS-B, anti-Sm, RNP) karşılaştırıldığında; JA hastalarının takip süresince 5 tanesinde (%50) SS-A, 5 tanesinde (%50) RNP, 2 tanesinde (%20) SS-B, 2 tanesinde (%20) anti-Sm pozitifliği saptandı. En belirgin olarak; JA hastalarında SS-B pozitifliği diğer SLE hastalarına kıyasla 22 kat [$p=0.04$, OR: 22.18 (1.25 – 394.04)], JA dışı eklem tutulumu olanlarda 7.9 kat daha sık saptandığı görüldü. [$p=0.05$; OR: 7.92 (1.015 – 61.89)] JA hastalarının 1 tanesinde (%10) RF pozitifliği, 3 tanesinde (%30) AFAS antikör pozitifliği saptanmasına karşın; diğer gruplarla karşılaştırılmasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Kompleman düzeyleri değerlendirildiğinde; C3 düşüklüğü tanı anında 5 hastada (%50), takip süresince 8 hastada (%80); C4 düşüklüğü tanı anında 3 hastada (%30), takip süresince 8 hastada (%80) saptandı. Hiç eklem tutulumu olmayan gruba

kıyasla JA grubunda son vizitte daha fazla hastada C3 düşüklüğü saptanmasına karşın; bu açıdan istatistiksel anlamlılık elde edilmedi. [p=0.25, OR: 4.44 (0.36 - 55.21)]

Tanı anında C4 düzeyleri karşılaştırıldığında JA grubunda, JA dışı eklem tutulumu saptanan hastalara kıyasla 1.3 kat daha az düşüklük saptandı. [p=0.02, OR: 0.13 (0.02 – 0.73)] Benzer fark; JA dışı artrit grubuyla kıyaslandığında da görüldü. [p=0.004, OR: 0.025 (0.002 – 0.31)]

Tam kan sayımı ve proteinürisi karşılaştırıldığında; takip süresince 9 (%90) JA hastasında lenfopeni, 5 (%50) JA hastasında nötropeni, 5 (%50) JA hastasında trombositopeni saptandı. Diğer SLE hastaları ile karşılaştırıldığında JA grubunda nötropeni sıklığının 14.6 kat arttığı görüldü. [p=0.04, OR: 14.68 (1.11 – 194.94)] Bu açıdan deatlı bakıldığında izole artralji grubuna kıyasla JA hastalarında 15.9 kat daha fazla nötropeni saptanırken [p=0.02, OR: 15.97 (1.46 – 147.31)]; JA dışı artrit grubuyla kıyaslandığında istatistiksel anlamlılık sağlanmadı. [p=0.26, OR: 2.83 (0.46 -17.4)] JA hastaları, diğer tüm hastalar veya JA dışı eklem tutulumu olan hastalarla karşılaştırıldığında lenfopeni daha sık görülmekle birlikte; yalnızca JA dışı artrit saptanan hastalara kıyasla JA hastalarında 29.6 kat daha sık lenfopeni saptandı. [p=0.02, OR: 29.64 (1.6 – 550.12)] Takip süresi boyunca trombositopeni varlığı değerlendirildiğinde, her ne kadar JA grubunda diğer SLE hastalarına kıyasla daha çok trombositopeni görülse de; istatistiksel anlamlılık saptanmadı. [p=0.92, OR: 1.15 (0.095 -13.775)] JA hastalarının tamamında (%100) hastalık süresince anemi saptandı. Diğer SLE hastalarıyla karşılaştırıldığında JA hastalarında son vizitte daha fazla sayıda hastanın anemisi mevcutken, bu açıdan istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı (p=0.07)

JA hastalarının tanı anında 2 tanesinde (%20) >500 mg/gün proteinüri varken, takip süresinde 6 hastada (%60) saptandı. Diğer SLE hastalarıyla karşılaştırmasında JA grubunda proteinüri daha fazla hastada saptanmasına karşın, bu açıdan istatistiksel anlam sonuç elde edilmedi. [p=0.86, OR: 1.33 (0.06 – 30.43)]

4.3.4. JA ilişkin Eklem Klinik, Radyolojik, Fonksiyonel Özellikleri

JA hastalarından 1 tanesi (n=1, %10), SLE tanısı almadan önce el eklemlerinde JA uyumlu değişiklikler fark etmiş, 2 tanesi (n=2, %20) JA uyumlu değişiklikleri tanı yaşıyla eş zamanlı saptamıştı. Hastaların tanı anından bu yana JA fark etme süresi ortalama 7,5 yıl (± 6.1 , ortanca: 9,5, min: -1, max: 16) olarak hesaplandı.

JA hastalarından 8 tanesinde (%80 ile en sık) proksimal interfalangeal (PİF)'de, hemen ardından 4 tanesinde (%40) el bileği ve ayak bileğinde eşit sıklıkta olacak şekilde artrit (eklemlerde ağrı, şişlik, tutukluk, kızarıklık) tarifledi. Artralji (eklem ağrısı) tarifledikleri en sık eklem yine PİF (n=8, %80) olurken, ikinci sıklıkta el bileği (n=6, %60), üçüncü sıklıkta (n=5, %50) ayak bileği eklemiydi. [Tablo 4,5]

MR'ı olan 7 hastanın 7'sinde (%100) sinovit, 6'sında (%85.7) tenosinovit, 3'ünde (%42.8) subluksasyon saptanmıştır. MR ile hastalarında yalnızca 1 tanesinde (%14.3) milimetrik erozyon saptanmış; MR ve konvansiyonel grafiyle hiçbir hastada aşikar erozyon görülmemiştir.

JA hastalarına uygulanan ölçekler değerlendirildiğinde; hastaların ortalama SDI skoru 5.6 (± 3.37), SLEDAI skoru 4,5 (± 5.72 , ort. 2 min: 0, maks:18), HAQ skoru 0.3 (± 0.46) olarak hesaplandı.

Tablo 6. Multivariate Analizler

Artrit vs Eklem yok (Tablo 2)	Artrit ve Artralji vs Eklem yok (Tablo 3)	JA vs Eklem yok (Tablo 6)	JA vs JA dışı artrit (Tablo 7)	JA vs Artralji (Tablo 8)	JA vs JA dışı tüm hastalar (Tablo 9)	JA vs JA dışı artrit ve artralji (Tablo 10)
Tanı anında dsDNA pozitifliği 7.64 (1.55 – 37.76) (p=0.01)	Tanı yaşı 1.07 (1.01 – 1.13) (p=0.03)	Şu zamana kadar serozit 15 (1.34 - 167.64) (p=0.03)	VKİ 0.79 (0.62 – 0.99) (p=0.04)	Şu zamana kadar serozit 8.95 (1.07 - 74.91) (p=0.04)	Şu zamana kadar serozit 58.68 (2.5 – 1379.26) (p=0.01)	Şu zamana kadar nörolojik tutulum 8.52 (1.4 – 51.74) (p=0.02)
	Tanı anında dsDNA pozitifliği 9.06 (1.85 – 44.25) (p=0.006)		Şu zamana kadar nörolojik tutulum 7.7 (1.1 – 53.98) (p=0.04)	Şu zamana kadar nötropeni 15.97 (1.46 – 147.31) (p=0.02)	Şu zamana kadar SS-B pozitifliği 22.18 (1.25 – 394.04) (p=0.04)	Şu zamana kadar serozit 11.86 (2.1 – 67.04) (p=0.005)
			Şu zamana kadar serozit 13.47 (1.34 – 135.81) (p=0.03)	Şu zamana kadar 0.5 – 3.5 gr/g proteinüri 15.97 (1.46 – 147.31) (p=0.02)	Tanı anında C4 düşüklüğü 0.003 (0 – 0.21) (p=0.007)	Tanı anında C4 düşüklüğü 0.13 (0.02 – 0.73) (p=0.02)
			Şu zamana kadar SS-B pozitifliği 10.63 (1.02 – 110.44) (p=0.05)		Tanı anında nötropeni 14.68 (1.11 – 194.94) (p=0.04)	
			Tanı anında C4 düşüklüğü 0.025 (0.002 – 0.31) (p=0.004)			
			Şu zamana kadar lenfopeni 29.64 (1.6 – 550.12) (p=0.02)			

Tablo 7.1. JA vs Hiç eklem tutulumu olmayan hastaların demografik özellikleri

	JA (n=10)	Eklem tutulumu yok (n=11)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Cinsiyet Kadın – n (%)	8 (80)	9 (81.8)	1.0				
Tanı yaşı – ortalama (SD)	28.4 (13.6)	34.5 (18.5)	0.4				
Sigara – n (%)							
- İçiyor	2 (20)	2 (18.2)	0.44				
- Bırakmış	3 (30)	1 (9.1)					
- Hiç içmemiş	5 (50)	8 (72.7)					
VKİ - ortalama (SD)	22.3 (1.9)	24.7 (4.8)	0.15	0.86 (0.03 - 21.76)	0.7		

Tablo 7.2. JA vs Hiç eklem tutulumu olmayan hastaların eklem dışı klinik bulguları

	JA (n=10)	Eklem tutulumu yok (n=11)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Deri – n (%)							
- Tanı anında	6 (60)	5 (45.5)	0.7				
- Şu zamana kadar	6 (60)	7 (63.6)	1.0				
Hematoloji – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	3 (27.3)	1.0				
- Şu zamana kadar	7 (70)	7 (63.6)	1.0				
Böbrek – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	4 (36.4)	0,635				
- Şu zamana kadar	6 (60)	6 (54.5)	1.0				
Nörolojik – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	3 (27.3)	1.0				
- Şu zamana kadar	3 (30)	3 (27.3)	1.0				
Serozit – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	1 (9.1)	0,59				
- Şu zamana kadar	6 (60)	1 (9.1)	0,02	15.2 (0.74 - 313.86)	0.08	15 (1.34 - 167.64)	0.03

Tablo 7.3.1. JA vs Hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

	JA (n=10)	Eklem tutulumu yok (n=11)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
ANA (Şu zamana kadar) – n (%)							
- Negatif	0	0	0,49				
- 1/100	0	0					
- 1/160	1 (10)	0					
- 1/320	2 (20)	3 (27.3)					
- 1/640	1 (10)	0					
- 1/1000	6 (60)	8 (72.7)					
dsDNA yüksek – n (%)							
- Tanı anında	6 (66.7)	4 (40)	0,37				
- Şu zamana kadar	7 (70)	7 (63.6)	1.0				
- Son ziyaret	3 (30)	3 (27.3)	1.0				
SS-A pozitifliği (Şu zamana kadar) – n (%)							
	5 (50)	3 (27.3)	0,39				
SS-B pozitifliği (Şu zamana kadar) – n (%)							
	2 (20)	2 (18.2)	1.0				
Anti-Sm (Şu zamana kadar) – n (%)							
	2 (20)	0	0,21				

Tablo 7.3.1. (devam) JA vs Hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

RNP (Şu zamana kadar) – n (%)	5 (50)	3 (27.3)	0,39				
C3 düşüklüğü – n (%) - Tanı anında - Şu zamana kadar - Son ziyaret	5 (50) 8 (80) 5 (50)	4 (36.4) 8 (72.7) 2 (18.2)	0,67 1.0 0.18	4.44 (0.36 - 55.21)	0.25		
C4 düşüklüğü – n (%) - Tanı anında - Şu zamana kadar - Son ziyaret	3 (30) 8 (80) 1 (10)	5 (50) 8 (72.7) 2 (18.2)	0.65 1.0 1.0				
RF pozitif (>20) – n (%)	1 (11.1)	0	1.0				
APLS pozitif – n (%) - negatif - düşük pozitif - yüksek pozitif	7 (70) 2 (20) 1 (10)	6 (60) 2 (20) 2 (20)	0.815				

Tablo 7.3.2. JA vs Hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri – 2

	JA (n=10)	Eklem tutulumu yok (n=11)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
Lökopeni (<4000) – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	0	0.21				
- Şu zamana kadar	7 (70)	6 (54.5)	0.66				
- Son ziyaret	1 (10)	1 (9.1)	1.0				
Lenfopeni (<1000)							
- Tanı anında	2 (20)	4 (36.4)	0.635				
- Şu zamana kadar	9 (90)	8 (72.7)	0.59				
- Son ziyaret	2 (20)	1 (9.1)	0.59				
Nötropeni (<1500)							
- Tanı anında	2 (20)	0	0.21				
- Şu zamana kadar	5 (50)	4 (36.4)	0.67				
- Son ziyaret	1 (10)	0	0.48				
Trombositopeni (<100.000)							
- Tanı anında	1 (10)	2 (3.1)	1.0				
- Şu zamana kadar	5 (50)	4 (5.9)	0.67				
- Son ziyaret	0	0					
Anemi (K <12, E<13)							
- Tanı anında	5 (50)	7 (63.6)	0.67				
- Şu zamana kadar	10 (100)	10 (90.9)	1.0				
- Son ziyaret	4 (40)	1 (9.1)	0.15	0.86 (0.03 – 21.75)	0.93		

Tablo 7.3.2. (devam) JA vs Hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri – 2

Proteinüri (Tanı)							
<0,5 gr/g	8 (80)	8 (72.7)	0.62				
0,5-3,5 gr/g	2 (20)	2 (18.2)					
>3,5 gr/g	0	1 (9.1)					
<0,5 gr/g	8 (80)	8 (72.7)	1.0				
>0,5 gr/g	2 (20)	3 (27.3)					
Proteinüri (Şu zamana kadar)							
<0,5 gr/g	4 (40)	5 (45.5)	0.775				
0,5-3,5 gr/g	5 (50)	4 (36.4)					
>3,5 gr/g	1 (10)	2 (18.2)					
<0,5 gr/g	4 (40)	5 (45.5)	1.0				
>0,5 gr/g	6 (60)	6 (54.5)					
Proteinüri (Son ziyaret)							
<0,5 gr/g	10 (100)	9 (81.8)	0.48				
0,5-3,5 gr/g	0	2 (18.2)					
>3,5 gr/g	0	0					
<0,5 gr/g	10 (100)	9 (81.8)	0.48				
>0,5 gr/g	0	2 (18.2)					

Tablo 8.1. JA vs JA dışı artriti olan hastaların demografik özellikleri

	JA (n=10)	JA dışı Artrit (n=47)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Cinsiyet Kadın – n (%)	8 (80)	39 (83)	1.0				
Tanı yaşı – ortalama (SD)	28.4 (13.6)	27.6 (13.7)	0.86				
Sigara – n (%)							
- İçiyor	2 (20)	12 (25.5)	0.17	5.04 (0.48 – 52.63)	0.18		
- Bırakmış	3 (30)	4 (8.5)					
- Hiç içmemiş	5 (50)	31 (66)					
VKİ - ortalama (SD)	22.3 (1.9)	25.7 (5.4)	0.05	0.75 (0.57 – 0.1)	0.05	0.79 (0.62 – 0.99)	0.04

Tablo 8.2. JA vs JA dışı artriti olan hastaların hastaların eklem dışı klinik bulguları

	JA (n=10)	JA dışı Artrit (n=47)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Deri – n (%)							
- Tanı anında	6 (60)	27 (57.4)	1.0				
- Şu zamana kadar	6 (60)	29 (61.7)	1.0				
Hematoloji – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	16 (34)	0,48				
- Şu zamana kadar	7 (70)	34 (72.3)	1.0				
Böbrek – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	11 (23.4)	1.0				
- Şu zamana kadar	6 (60)	20 (42.6)	0.49				
Nörolojik – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	3 (6.4)	0.21				
- Şu zamana kadar	3 (30)	5 (10.6)	0.14	3.66 (0.39 – 34.15)	0.25	7.7 (1.1 – 53.98)	0.04
Serozit – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	10 (21.3)	1.0				
- Şu zamana kadar	6 (60)	10 (21.3)	0.02	11.225 (0.89 – 142.14)	0.06	13.47 (1.34 – 135.81)	0.03

Tablo 8.3.1. JA vs JA dışı artritli olan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

	JA (n=10)	JA dışı Artrit (n=47)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
ANA (Şu zamana kadar) – n (%)							
- Negatif	0	1 (2.1)	0.94				
- 1/100	0	3 (6.4)					
- 1/160	1 (10)	3 (6.4)					
- 1/320	2 (20)	11 (23.4)					
- 1/640	1 (10)	3 (6.4)					
- 1/1000	6 (60)	26 (55.3)					
dsDNA yüksek – n (%)							
- Tanı anında	6 (66.7)	35 (83.3)	0.35				
- Şu zamana kadar	7 (70)	39 (83)	0.39				
- Son visit	3 (30)	19 (40.4)	0.72				
SS-A pozitifliği (Şu zamana kadar) – n (%)							
	5 (50)	16 (34)	0.47				
SS-B pozitifliği (Şu zamana kadar) – n (%)							
	2 (20)	2 (4.3)	0.14	15.55 (0.86 – 280.62)	0.06	10.63 (1.02 – 110.44)	0.05

Tablo 8.3.1. (devam) JA vs JA dışı artriti olan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

Anti-Sm (Şu zamana kadar) – n (%)	2 (20)	8 (17)	1.0				
RNP (Şu zamana kadar) – n (%)	5 (50)	15 (31.9)	0.3				
C3 düşüklüğü – n (%) - Tanı anında - Şu zamana kadar - Son ziyaret	5 (50) 8 (80) 5 (50)	28 (65.1) 38 (80.9) 15 (31.9)	0.475 1.0 0.3				
C4 düşüklüğü – n (%) - Tanı anında - Şu zamana kadar - Son ziyaret	3 (30) 8 (80) 1 (10)	31 (72.1) 37 (78.7) 8 (17)	0.025 1.0 1.0	0.035 (0.002 – 0.56)	0.02	0.025 (0.002 – 0.31)	0.004
RF pozitif (>20) – n (%)	1 (11.1)	7 (17.1)	1.0				
APLS pozitif – n (%) - negatif - düşük pozitif - yüksek pozitif	7 (70) 2 (20) 1 (10)	30 (71.4) 9 (21.4) 3 (7.1)	0.95				

Tablo 8.3.2. JA vs JA dışı artriti olan hastaların laboratuvar parametreleri – 2

	JA (n=10)	JA dışı Artrit (n=47)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
Lökopeni (<4000) – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	8 (19)	1.0				
- Şu zamana kadar	7 (70)	32 (68.1)	1.0				
- Son ziyaret	1 (10)	2 (4.3)	0.45				
Lenfopeni (<1000)							
- Tanı anında	2 (20)	12 (27.9)	1.0				
- Şu zamana kadar	9 (90)	28 (59.6)	0.08	18.8 (0.67 – 529.72)	0.085	29.64 (1.6 – 550.12)	0.02
- Son ziyaret	2 (20)	4 (8.5)	0.28				
Nötropeni (<1500)							
- Tanı anında	2 (20)	2 (4.7)	0.16	Şu zamana kadar:			
- Şu zamana kadar	5 (50)	12 (25.5)	0.15	2.83 (0.46 -17.4)	0.26		
- Son ziyaret	1 (10)	1 (2.1)	0,32				
Trombositopeni (<100.000)							
- Tanı anında	1 (10)	4 (9.3)	1.0				
- Şu zamana kadar	5 (50)	6 (12.8)	0.02	1.93 (0.16 – 23.74)	0.61		
- Son ziyaret	0	1 (2.1)	1.0				
Anemi (K <12, E<13)							
- Tanı anında	5 (50)	20 (46.5)	1.0				
- Şu zamana kadar	10 (100)	38 (80.9)	0.34				
- Son ziyaret	4 (40)	6 (12.8)	0.06	1.525 (0.13 – 17.525)	0.735		

Tablo 8.3.2. (devam) JA vs JA dışı artritli olan hastaların laboratuvar parametreleri – 2

Proteinüri (Tanı)							
<0,5 gr/g	8 (80)	37 (86)					
0,5-3,5 gr/g	2 (20)	5 (11.6)	0.705				
>3,5 gr/g	0	1 (2.3)					
<0,5 gr/g	8 (80)	37 (86)	0.64				
>0,5 gr/g	2 (20)	6 (13.9)					
Proteinüri (Şu zamana kadar)							
<0,5 gr/g	4 (40)	31 (66)	0.12				
0,5-3,5 gr/g	5 (50)	9 (19.1)					
>3,5 gr/g	1 (10)	7 (14.9)					
<0,5 gr/g	4 (40)	31 (66)	0.16	Alttaki gruba göre:	0.16		
>0,5 gr/g	6 (60)	16 (34)		4.19 (0.565 – 3.06)			
Proteinüri (Son vizit)							
<0,5 gr/g	10 (100)	45 (95.7)	1.0				
0,5-3,5 gr/g	0	2 (4.3)					
>3,5 gr/g	0	0					
<0,5 gr/g	10 (100)	45 (95.7)	1.0				
>0,5 gr/g	0	2 (4.3)					

Tablo 9.1. JA vs Artralji olan hastaların demografik özellikleri

	JA (n=10)	Artralji (n=30)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Cinsiyet Kadın – n (%)	8 (80)	27 (90)	0.58				
Tanı yaşı – ortalama (SD)	28.4 (13.6)	27 (10.8)	0.74				
Sigara – n (%)			0.65				
- İçiyor	2 (20)	3 (10)					
- Bırakmış	3 (30)	8 (26.7)					
- Hiç içmemiş	5 (50)	19 (63.3)					
VKİ - ortalama (SD)	22.3 (1.9)	24.6 (4.6)	0.13	0.78 (0.53 – 1.145)	0.205		

Tablo 9.2. JA vs Artralji olan hastaların hastaların eklem dışı klinik bulguları

	JA (n=10)	Artralji (n=30)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Deri – n (%)							
- Tanı anında	6 (60)	20 (66.7)	0.72				
- Şu zamana kadar	6 (60)	21 (70)	0.7				
Hematoloji – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	12 (40)	0.45				
- Şu zamana kadar	7 (70)	21 (70)	1.0				
Böbrek – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	9 (30)	0.7				
- Şu zamana kadar	6 (60)	14 (46.7)	0.72				
Nörolojik – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	1 (3.3)	0.15	Şu zamana kadar:			
- Şu zamana kadar	3 (30)	2 (6.7)	0.09	2.19 (0.13 – 37.51)	0.59		
Serozit – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	4 (13.3)	0.63				
- Şu zamana kadar	6 (60)	6 (20)	0.04	6.68 (0.68 – 65.28)	0.1	8.95 (1.07 (74.91)	0.04

Tablo 9.3.1. JA vs Artralji olan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

	JA (n=10)	Artralji (n=30)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
ANA (Şu zamana kadar) – n (%)							
- Negatif	0		0.54				
- 1/100	0	0					
- 1/160	1 (10)	2 (6.7)					
- 1/320	2 (20)	1 (3.3)					
- 1/640	1 (10)	12 (40)					
- 1/1000	6 (60)	1 (3.3)					
		14 (46.7)					
dsDNA yüksek – n (%)							
- Tanı anında	6 (66.7)	22 (81.5)	0.38				
- Şu zamana kadar	7 (70)	25 (83.3)	0.39				
- Son visit	3 (30)	13 (43.3)	0.71				
SS-A pozitifliği (Şu zamana kadar) – n (%)							
	5 (50)	8 (27.6)	0.25				
SS-B pozitifliği (Şu zamana kadar) – n (%)							
	2 (20)	2 (6.9)	0.27				

Tablo 9.3.1. (devam) JA vs Artralji olan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

Anti-Sm (Şu zamana kadar) – n (%)	2 (20)	5 (17.2)	1.0				
RNP (Şu zamana kadar) – n (%)	5 (50)	8 (27.6)	0.25				
C3 düşüklüğü – n (%) - Tanı anında - Şu zamana kadar - Son ziyaret	5 (50) 8 (80) 5 (50)	18 (66.7) 27 (90) 14 (46.7)	0.45 0.58 1.0				
C4 düşüklüğü – n (%) - Tanı anında - Şu zamana kadar - Son ziyaret	3 (30) 8 (80) 1 (10)	15 (55.6) 26 (86.7) 4 (13.3)	0.27 0.63 1.0				
RF pozitif (>20) – n (%)	1 (11.1)	1 (4.2)	0.48				
APLS pozitif – n (%) - negatif - düşük pozitif - yüksek pozitif	7 (70) 2 (20) 1 (10)	19 (67.9) 4 (14.3) 5 (17.9)	0.8				

Tablo 9.3.2. JA vs Artralji olan hastaların laboratuvar parametreleri – 2

	JA (n=10)	Artralji (n=30)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
Lökopeni (<4000) – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	3 (11.5)	0.6				
- Şu zamana kadar	7 (70)	13 (43.3)	0.27				
- Son ziyaret	1 (10)	2 (6.7)	1.0				
Lenfopeni (<1000)							
- Tanı anında	2 (20)	4 (14.8)	0.65				
- Şu zamana kadar	9 (90)	21 (70)	0.4				
- Son ziyaret	2 (20)	3 (10)	0.58				
Nötropeni (<1500)							
- Tanı anında	2 (20)	1 (3.7)	0.17	Şu zamana kadar: 11.55 (0.98 – 136.03)	0.05	15.97 (1.46 – 147.31)	0.02
- Şu zamana kadar	5 (50)	5 (16.7)	0.085				
- Son ziyaret	1 (10)	1 (3.3)	0.44				
Trombositopeni (<100.000)							
- Tanı anında	1 (10)	8 (8.8)	0.39				
- Şu zamana kadar	5 (50)	9 (9.2)	0.28				
- Son ziyaret	0	2 (2)	1.0				
Anemi (K <12, E<13)							
- Tanı anında	5 (50)	12 (44.4)	1.0				
- Şu zamana kadar	10 (100)	25 (83.3)	0.31				
- Son ziyaret	4 (40)	6 (20)	0.23				

Tablo 9.3.2. (devam) JA vs Artralji olan hastaların laboratuvar parametreleri – 2

Proteinüri (Tanı)							
<0,5 gr/g	8 (80)	20 (74.1)	0.6				
0,5-3,5 gr/g	2 (20)	2 (7.4)	0.27				
>3,5 gr/g	0	5 (18.5)	1.0				
<0,5 gr/g	8 (80)	20 (74.1)	1.0				
>0,5 gr/g	2 (20)	7 (25.9)					
Proteinüri (Şu zamana kadar)							
<0,5 gr/g	4 (40)	19 (63.3)	0.65				
0,5-3,5 gr/g	5 (50)	3 (10)	0.4				
>3,5 gr/g	1 (10)	8 (26.7)	0.58				
<0,5 gr/g	4 (40)	19 (63.3)	0.27				
>0,5 gr/g	6 (60)	11 (36.7)					
Proteinüri (Son vizit)							
<0,5 gr/g	10 (100)	28 (93.3)	0.17				
0,5-3,5 gr/g	0	1 (3.3)	0.09	11.55 (0.98 – 136.03)	0.05	15.97 (1.46 – 147.31)	0.02
>3,5 gr/g	0	1 (3.3)	0.44				
<0,5 gr/g	10 (100)	28 (93.3)	1.0				
>0,5 gr/g	0	2 (6.6)					

Tablo 10.1. JA vs JA dışı artrit, artralji ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların demografik özellikleri

	JA (n=10)	Geri kalan hastalar (n=88)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Cinsiyet Kadın – n (%)	8 (80)	75 (85.2)	0.65				
Tanı yaşı – ortalama (SD)	28.4 (13.6)	28.25 (13.6)	0.97				
Sigara – n (%)			0.44				
- <i>İçiyor</i>	2 (20)	17 (19.3)					
- <i>Bırakmış</i>	3 (30)	13 (14.8)					
- <i>Hiç içmemiş</i>	5 (50)	58 (65.9)					
VKİ - ortalama (SD)	22.3 (1.9)	25.2 (5.05)	0.07	0.56 (0.34 – 0.91)	0.02	0.56 (0.36 – 0.87)	0.11

Tablo 10.2. JA vs JA dışı artrit, artralji ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların eklem dışı klinik bulguları

	JA (n=10)	Geri kalan hastalar (n=88)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Deri – n (%)							
- Tanı anında	6 (60)	52 (59.1)	1.0				
- Şu zamana kadar	6 (60)	57 (64.8)	0.74				
Hematoloji – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	31 (35.2)	0.49				
- Şu zamana kadar	7 (70)	62 (70.5)	1.0				
Böbrek – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	24 (27.3)	1.0				
- Şu zamana kadar	6 (60)	40 (45.5)	0.51				
Nörolojik – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	7 (8)	0.23	17.38 (0.55 – 551.415)	0.11	15.65 (0.83 – 295.1)	0.07
- Şu zamana kadar	3 (30)	10 (11.4)	0.13				
Serozit – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	15 (17)	0.68				
- Şu zamana kadar	6 (60)	17 (19.3)	0.01	50.89 (1.63 – 1590.7)	0.025	58.68 (2.5 – 1379.26)	0.01

Tablo 10.3.1. JA vs JA dışı artrit, artralji ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

	JA (n=10)	Geri kalan hastalar (n=88)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
ANA (Şu zamana kadar) – n (%)							
- Negatif	0	1 (1)	0.84				
- 1/100	0	5 (5.7)					
- 1/160	1 (10)	4 (4.5)					
- 1/320	2 (20)	26 (29.5)					
- 1/640	1 (10)	4 (4.5)					
- 1/1000	6 (60)	48 (54.5)					
dsDNA yüksek – n (%)							
- Tanı anında	6 (66.7)	61 (77.2)	0.44				
- Şu zamana kadar	7 (70)	71 (80.7)	0.42				
- Son ziyaret	3 (30)	35 (39.8)	0.74				
SS-A pozitifliği (Şu zamana kadar) – n (%)							
	5 (50)	27 (31)	0.29				
SS-B pozitifliği (Şu zamana kadar) – n (%)							
	2 (20)	6 (6.9)	0.19	17.04 (0.62 – 470.62)	0.09	22.18 (1.25 – 394.04)	0.04

Tablo 10.3.1. (devam) JA vs JA dışı artrit, artralji ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

Anti-Sm (Şu zamana kadar) – n (%)	2 (20)	13 (14.9)	0.65				
RNP (Şu zamana kadar) – n (%)	5 (50)	26 (29.9)	0.28				
C3 düşüklüğü – n (%) - Tanı anında - Şu zamana kadar - Son ziyaret	5 (50) 8 (80) 5 (50)	50 (61.7) 73 (83) 31 (35.2)	0.51 0.68 0.49				
C4 düşüklüğü – n (%) - Tanı anında - Şu zamana kadar - Son ziyaret	3 (30) 8 (80) 1 (10)	51 (63.7) 71 (80.7) 14 (15.9)	0.08 1.0 1.0	0.002 (0 – 0.18)	0.006	0.003 (0 – 0.21)	0.007
RF pozitif (>20) – n (%)	1 (11.1)	8 (11)	1.0				
APLS pozitif – n (%) - negatif - düşük pozitif - yüksek pozitif	7 (70) 2 (20) 1 (10)	55 (68.8) 15 (18.8) 10 (12.5)	0.97				

Tablo 10.3.2. JA vs JA dışı artrit, artralji ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri – 2

	JA (n=10)	Kalan hastalar (n=88)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
Lökopeni (<4000) – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	11 (13.9)	0.64				
- Şu zamana kadar	7 (70)	51 (58)	0.52				
- Son visit	1 (10)	5 (5.7)	0.485				
Lenfopeni (<1000)							
- Tanı anında	2 (20)	20 (24.7)	1.0	21.96 (0.03 – 17788.33)	0.37		
- Şu zamana kadar	9 (90)	57 (64.8)	0.16				
- Son visit	2 (20)	8 (9.1)	0.27				
Nötropeni (<1500)				Tanı:			
- Tanı anında	2 (20)	3 (3.7)	0.09	0.65 (0.04 – 105.58)	0.87	14.68 (1.11 – 194.94)	0.04
- Şu zamana kadar	5 (50)	21 (23.9)	0.12				
- Son vizit	1 (10)	2 (2.3)	0.28				
Trombositopeni (<100.000)							
- Tanı anında	1 (10)	14 (17.3)	1.0				
- Şu zamana kadar	5 (50)	19 (21.6)	0.06	1.15 (0.095 -13.775)	0.92		
- Son visit	0	3 (3.4)	1.0				
Anemi (K <12, E<13)							
- Tanı anında	5 (50)	39 (48.1)	1.0				
- Şu zamana kadar	10 (100)	73 (83)	0.35	2. 75 (0.19 – 39.0)	0.455		
- Son vizit	4 (40)	13 (14.8)	0.07				

Tablo 10.3.2. (devam) JA vs JA dışı artrit, artralji ve hiç eklem tutulumu olmayan hastaların laboratuvar parametreleri – 2

Proteinüri (Tanı)							
<0,5 gr/g	8 (80)	65 (80.2)	0.485				
0,5-3,5 gr/g	2 (20)	9 (11.1)					
>3,5 gr/g	0	7 (8.6)					
<0,5 gr/g	8 (80)	65 (80.2)	1.0				
>0,5 gr/g	2 (20)	16 (19.7)					
Proteinüri (Şu zamana kadar)							
<0,5 gr/g	4 (40)	55 (62.5)	0.07				
0,5-3,5 gr/g	5 (50)	16 (18.2)					
>3,5 gr/g	1 (10)	17 (19.3)					
<0,5 gr/g	4 (40)	55 (56.1)	0.19	Alttaki gruba göre:	0.86		
>0,5 gr/g	6 (60)	33 (37.5)		1.33 (0.06 – 30.43)			
Proteinüri (Son ziyaret)							
<0,5 gr/g	10 (100)	82 (93.2)	0.695				
0,5-3,5 gr/g	0	5 (5.7)					
>3,5 gr/g	0	1 (1.1)					
<0,5 gr/g	10 (100)	82 (93.2)	1.0				
>0,5 gr/g	0	6 (6.8)					

Tablo 11.1. JA vs JA dışı artrit ve artralji olan hastaların demografik özellikleri

	JA (n=10)	JA dışı artrit ve artralji (n=77)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Cinsiyet Kadın – n (%)	8 (80)	66 (85.7)	0.64				
Tanı yaşı – ortalama (SD)	28.4 (13.6)	27.3 (12.6)	0.81				
Sigara – n (%)			0.50				
- <i>İçiyor</i>	2 (20)	15 (19.5)					
- <i>Bırakmış</i>	3 (30)	12 (15.6)					
- <i>Hiç içmemiş</i>	5 (50)	50 (64.9)					
VKİ - ortalama (SD)	22.3 (1.9)	25.3 (5.1)	0.07	0.82 (0.65 – 1.02)	0.08	0.8 (0.64 – 1.0)	0.05

Tablo 11.2. JA vs JA dışı artrit ve artralji olan hastaların eklem dışı klinik bulguları

	JA (n=10)	JA dışı artrit ve artralji (n=77)	p	Multivariate analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds ratio (%95 CI)	p	Odds ratio (%95 CI)	p
Deri – n (%)							
- Tanı anında	6 (60)	47 (61)	1.0				
- Şu zamana kadar	6 (60)	50 (64.9)	0.74				
Hematoloji – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	28 (36.4)	0.48				
- Şu zamana kadar	7 (70)	55 (71.4)	1.0				
Böbrek – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	20 (26)	1.0				
- Şu zamana kadar	6 (60)	34 (44.2)	0.50				
Nörolojik – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	4 (5.2)	0.14	Şu zamana kadar:	0.08	Şu zamana kadar:	0.02
- Şu zamana kadar	3 (30)	7 (9.1)	0.09	5.44 (0.81 – 36.56)		8.52 (1.4 – 51.74)	
Serozit – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	14 (18.2)	1.0			11.86 (2.1 – 67.04)	0.005
- Şu zamana kadar	6 (60)	16 (20.8)	0.015				

Tablo 11.3.1. JA vs JA dışı artrit ve artralji olan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

	JA (n=10)	JA dışı artrit ve artralji (n=77)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
ANA (Şu zamana kadar) – n (%)							
- Negatif	0	1 (1.3)	0.86				
- 1/100	0	5 (6.5)					
- 1/160	1 (10)	4 (5.2)					
- 1/320	2 (20)	23 (29.9)					
- 1/640	1 (10)	4 (5.2)					
- 1/1000	6 (60)	40 (51.9)					
dsDNA yüksek – n (%)							
- Tanı anında	6 (66.7)	57 (82.6)	0.36				
- Şu zamana kadar	7 (70)	64 (83.1)	0.38				
- Son ziyaret	3 (30)	32 (41.6)	0.73				
SS-A pozitifliği (Şu zamana kadar) – n (%)	5 (50)	24 (31.6)	0.29				
SS-B pozitifliği (Şu zamana kadar) – n (%)	2 (20)	4 (5.3)	0.14	9.9 (0.71 – 138.34)	0.09	7.92 (1.015 – 61.89)	0.05

Tablo 11.3.1. (devam) JA vs JA dışı artrit ve artralji olan hastaların laboratuvar parametreleri - 1

Anti-Sm (Şu zamana kadar) – n (%)	2 (20)	13 (17.1)	1.0				
RNP (Şu zamana kadar) – n (%)	5 (50)	23 (30.3)	0.28				
C3 düşüklüğü – n (%) - Tanı anında - Şu zamana kadar - Son ziyaret	5 (50) 8 (80) 5 (50)	46 (65.7) 65 (84.4) 29 (37.7)	0.48 0.66 0.50				
C4 düşüklüğü – n (%) - Tanı anında - Şu zamana kadar - Son ziyaret	3 (30) 8 (80) 1 (10)	46 (65.7) 63 (81.8) 12 (15.6)	0.04 1.0 1.0			0.13 (0.02 – 0.73)	0.02
RF pozitif (>20) – n (%)	1 (11.1)	8 (12.3)	1.0				
APLS pozitif – n (%) - negatif - düşük pozitif - yüksek pozitif	7 (70) 2 (20) 1 (10)	49 (70) 13 (18.6) 8 (11.4)	0.99				

Tablo 11.3.2. JA vs JA dışı artrit ve artralji olan hastaların laboratuvar parametreleri – 2

	JA (n=10)	JA dışı artrit ve artralji (n=77)	p	Multivariate Analiz		Final Multivariate Analiz	
				Odds oranı (%95 CI)	p	Odds oranı (%95 CI)	p
Lökopeni (<4000) – n (%)							
- Tanı anında	2 (20)	11 (16.2)	0.67				
- Şu zamana kadar	7 (70)	45 (58.4)	0.73				
- Son visit	1 (10)	4 (5.2)	0.465				
Lenfopeni (<1000)							
- Tanı anında	2 (20)	16 (22.9)	1.0				
- Şu zamana kadar	9 (90)	49 (63.6)	0.155	1.69 (0.14 – 20.68)	0.68		
- Son visit	2 (20)	7 (9.1)	0.275				
Nötropeni (<1500)							
- Tanı anında	2 (20)	3 (4.3)	0.115	Şu zamana kadar:	0.11		
- Şu zamana kadar	5 (50)	17 (22.1)	0.11	3.64 (0.73 – 18.06)			
- Son vizit	1 (10)	2 (2.6)	0.31				
Trombositopeni (<100.000)							
- Tanı anında	1 (10)	12 (17.1)	1.0				
- Şu zamana kadar	5 (50)	15 (19.5)	0.05	4.38 (0.88 – 21.74)	0.07		
- Son visit	0	3 (3.9)	1.0				
Anemi (K <12, E<13)							
- Tanı anında	5 (50)	32 (45.7)	1.0				
- Şu zamana kadar	10 (100)	63 (81.8)	0.355				
- Son vizit	4 (40)	12 (15.6)	0.08	1.91 (0.36 – 10.13)	0.445		

Tablo 11.3.2. (devam) JA vs JA dışı artrit ve artralji olan hastaların laboratuvar parametreleri – 2

Proteinüri (Tanı)							
<0,5 gr/g	8 (80)	57 (81.4)	0.44				
0,5-3,5 gr/g	2 (20)	7 (10)					
>3,5 gr/g	0	6 (8.6)					
<0,5 gr/g	8 (80)	57 (81.4)	1.0				
>0,5 gr/g	2 (20)	13 (18.6)					
Proteinüri (Şu zamana kadar)							
<0,5 gr/g	4 (40)	50 (64.9)	0.035				
0,5-3,5 gr/g	5 (50)	12 (15.6)					
>3,5 gr/g	1 (10)	15 (19.5)					
				Alttaki gruba göre:	0.41		
<0,5 gr/g	4 (40)	50 (64.9)	0.17	2.17 (0.34 – 13.67)			
>0,5 gr/g	6 (60)	27 (35.1)					
Proteinüri (Son ziyaret)							
<0,5 gr/g	10 (100)	82 (94.8)	0.695				
0,5-3,5 gr/g	0	5 (3.9)					
>3,5 gr/g	0	1 (1.3)					
<0,5 gr/g	10 (100)	82 (93.2)	1.0				
>0,5 gr/g	0	6 (5.2)					

Tablo 12. JA hastalarının klinik, laboratuvar, radyolojik özellikleri

Hasta no	Tanı/Güncel yaş	Cins	SLE (Eklem dışı)	Oto-antikorlar	XR	US	MR	SDI	SLE-DAI	HAQ
1 HD	56/59	E	Hematolojik, SSS	ANA 1/1000, SSA (+), ds-DNA (+)	2024 (El) - 1. parmakta subluksasyon. E: (-), D: (-), Ayak normal.	Sağ 1. PİF'te E ve minimal Ef.	yok	8	5	0
2 ET	15/37	E	Cilt, Renal, Hematolojik	ANA 1/1000, SSA pozitif, Sm pozitif	2023 (El) – 1.İF ve 2 ve 5. DİF sublukse, E: (-), D: (-). 2020'ye oranla bulgular ilerlemiş. Ayak grafisi yok.	Normal.	yok	3	2	0.1
3 ZD	41/53	K	Cilt, Hematolojik	ANA 1/640, dsDNA yüksek, SSA, SSB, RNP pozitif	2023 – EB daralma, ayak normal	Sol EB: SH (grade 1), E, PDU (grade 2) Sağ EB: SH (grade 2), E, PDU (grade 1). Sağ 2-3. MKF'de SH, Sağ 1. İF'de Ef.	Sinovit: Sağ EB, 1. MKF, 5. MKF Tenosinovit: Fleksör tendonlar Erozyon: yok Subluksasyon: yok Diğer bulgular: Lunat kemik destrüksiyonu (AVN sekonder)	8	2	1,5
4 EÖ	34/46	K	Yok	ANA 1/160	2023 (El): Normal Ayak sağ>sol 1. MTF sublukse, erozyon ve daralma yok.	Sol EB: E, SH, Sağ EB: SH. Sol 2., Sağ 5. MKF'de Ef. Sol ve sağ 2-3-4 PİF'de Ef, sol İF'de E., sağ İF'te Ef Sol ve sağ 2-3 DİF'te Ef.	Sinovit: Sol EB, MKF, PİF Tenosinovit: 1-5 Fleksör tendonlarda Erozyon: yok Subluksasyon: yok Diğer bulgular: yok	1	0	0
5 MC	34/46	K	Cilt, Renal, SSS, Seröz zar	ANA 1/320	2024 – ayak normal, el subluksasyon belirgin, erozyon ve daralma yok.	Sol EB: SH (grade 1), Ef. Sağ EB minimal SH. Sağ 4. - Sol 3.-4.-5. PİF'te Ef	yok	7	6	0,4

Tablo 12. (devam) JA hastalarının klinik, laboratuvar, radyolojik özellikleri

6 GÇ	20/53	K	Cilt, Renal, Hematolojik, Seröz zar	ANA 1/1000, dsDNA yüksek, APLS düşük pozitif, Sm, RNP pozitif	2024 – ayak, 5. Mtf sublukse, sağ 1. MTF’de daralma, sol 1. MTF’de subluksasyon. 2023 – her iki EB daralma, 1. MKF ve 5. DIF sublukse – 2. ve 3. MKF sublukse?	Sağ EB SH (grade 1) (E, PDU yok) Sol 1. KMK’de E ve PDU (Grade 1) Sağ 2., sol 3. PİF’te E. Sağ 4. DİF’te E.	Sinovit: Distal radyoulunar, radyokarpal, KMK, interkarpal, MKF Tenosinovit: Abdüktor polisis longus (split yırtıklı), 2-3. MKF, 2. PİF Erozyon: yok Subluksasyon: Distal radyoulunar, tüm MKF’ler (2. MKF’de belirgin), 5. Parmak PIF ve DIF Diğer bulgular: Sol el 2. parmak distalinde doku defekti. 1. KMK eklem dejenerasyonu, subkortikal medüller fibrokistik değişiklikler ve marjinal osteofitler.	10	2	0
7 MÇ	11/22	K	Cilt, Renal, Hematolojik, Seröz zar	ANA 1/1000, dsDNA yüksek, SSA, SSB, RNP pozitif	2023 (El) – osteoporotik – 5. PİF’te D ve subluksasyon, 3. DİF’te subluksasyon, 3. PİF’te D. E yok. Ayak: Her iki 1. ve 5. MTF’de subluksasyon, E/D yok	Sol 4. - 5. MKF’de Ef. Sol 1.-2.-3. PİF’te, sağ 2.-3. PİF’te Ef.	Sinovit: Distal radyoulunar, radyal-ulnar karpal, interkarpal ve karmo metakarpal Tenosinovit: Fleksör karpi radyalis>diğer fleksörler ve ekstansörler Erozyon: yok Subluksasyon: yok Diğer bulgular: yok	3	0	0,1
8 LE	17	K	Renal, Hematolojik, SSS, Seröz zar	ANA 1/1000, dsDNA yüksek, APLS yüksek pozitif	2023 – ayak 1. MTF sublukse (sol>sağ), E/D yok El, 1. MKF sublukse, E/D yok	Sağ EB E, PDU (grade 1). Sağ 4. PİF’te, sol 1.-2. PİF’te Ef.	Sinovit: Her iki EB, MKF Tenosinovit: Sağ 4>5 ekstansör, sol 1. ekstansör Erozyon: yok Subluksasyon: Sağ el 3. Ve 4. Ekstansör tendonlarda ulnar subluksasyon Diğer bulgular: yok	10	18	0.35

Tablo 12. (devam) JA hastalarının klinik, laboratuvar, radyolojik özellikleri

9 DT	27/47	K	Cilt, Renal, Hematolojik, Seröz zar	ANA 1/1000, RNP pozitif	2024 (El) – Sol > sağ 1. MKF sublukse, sol 5. DİF daralma ve subluksasyon, sağ 2. DİF sublukse. Ayak, sağ>sol 1. MTF sublukse.	yok	Sinovit: Sol 1. KMK Tenosinovit: MKF eklemlerdeki yaygın sinovyoentezyal kompleks inflamasyona periartiküler inflamasyon ve eşlik eden ekstansör peritendinit Erozyon: 2.-3. Metakarp başında radyal tarafta milimetrik erozyonlar Subluksasyon: MKF eklemlerdeki ulnar deviasyon 1-3. MKF eklemlerin subluksasyonu ile birlikte. 4. ve 5. Parmakta kuğu boynu deformitesi. MKF düzeyinde ekstansör tendonlarda ve EB düzeyinde ekstansör karpi ulnaris tendonunda ulnar tarafa subluksasyon. Diğer bulgular: 4. Ve 5. DİF eklem aralıklarında daralma	4	10	0,5
10 BT	29/43	K	Seröz zar	ANA 1/320, SSA pozitif, APLS düşük pozitif	2024 – Sol 3. DİF sublukse, erozyon/daralma yok. Ayak, 1. MTF sublukse.	Sağ EB SH (grade 1) Sol 2.-3. PİF'te Ef. Sağ 1.-2. DİF'te, Sol 1.-2.-3.-4. DİF'te Ef.	Sinovit: Sol MKF hafif sinovit. Tenosinovit: yok Erozyon: yok Subluksasyon: yok. Diğer bulgular: yok	2	0	0

USG bulguları: E: Erozyon, Ef: efüzyon, D: daralma, SH: sinoviyal hipertrofi, S: sinovit, PDU: Power Doppler Sinyali

Tablo 13. JA hastalarının eklem tutulum paterni

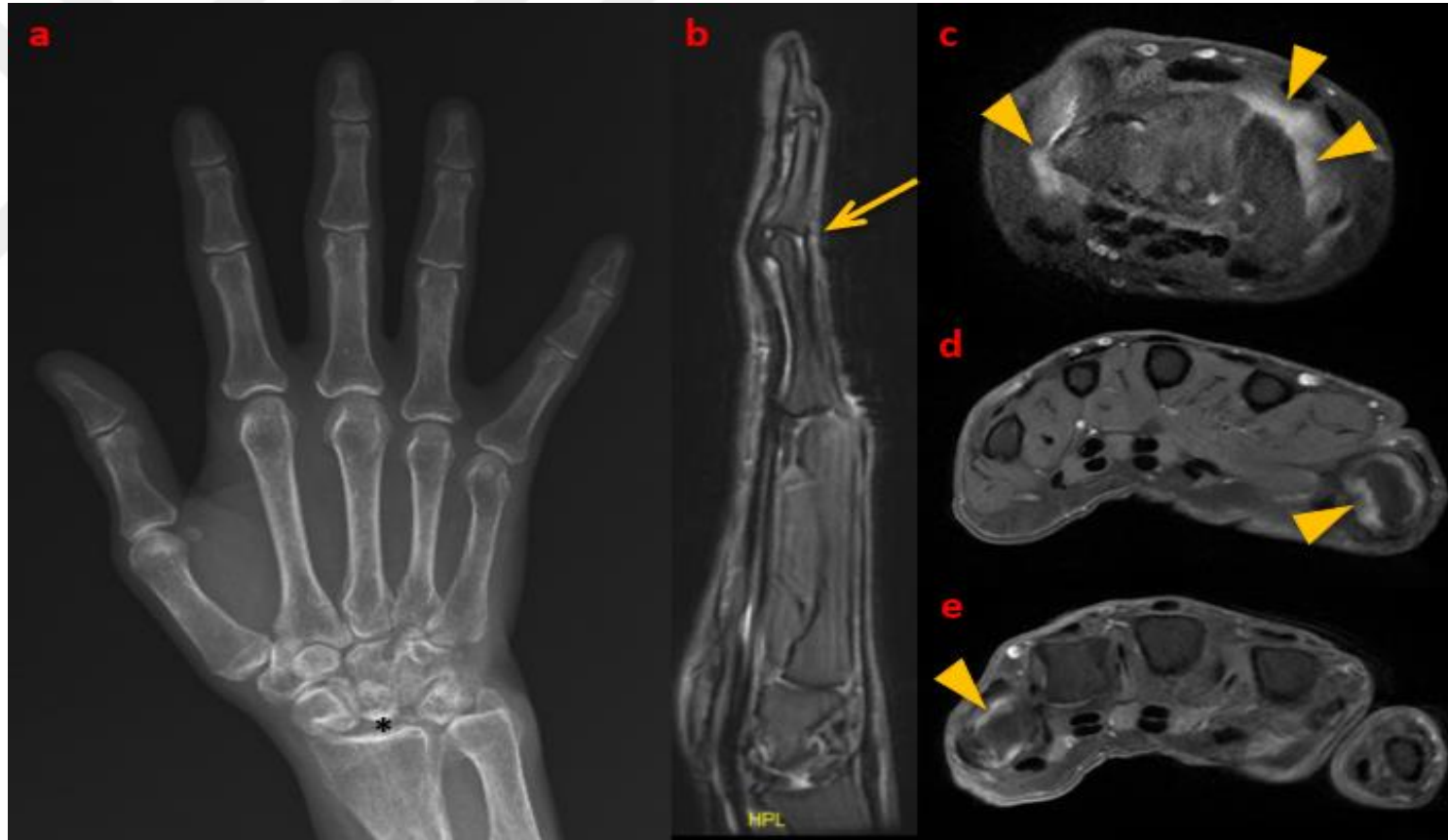
Hasta no	JA tanı/fark etme yaşı	Tanı anında eklem paterni	Deforme eklem	Redükte edilebilen eklem	Artralji Yeri	Artrit yeri	Şu zamana kadar aldığı tedaviler	Son tedaviler
1 HD	55/56	Ağrı, tutukluk	Sol 1. KMK, Sol 2. ve 3. PİF ile sağ 2. PİF	Sol 2. ve 3. PİF, Sağ 2. PİF	EB	EB	HCQ, KS, MMF, RTX, İVİG, MTX, Kolşisin, Plazmaferez, Siklosporin	İVİG
2 ET	15/31	-	Sağ 1. İF, 1. PİF ve DİF, 5. DİF	Sağ 1. PİF, DİF	PİF	PİF	HCQ, KS, MMF, CYC	HCQ, KS, MMF
3 ZD	41/46	Ağrı, şişlik, tutukluk	Sağ 1.- 2. - 5. DİF, Sağ 2. PİF	Sağ 2. PİF	Dirsek, EB, MKF, PİF, DİF, Tarsal, MTF	EB, MKF, DİF, MTF	HCQ, KS, MMF, CYC, MTX, Kolşisin	HCQ, KS, MMF, Kolşisin
4 EÖ	34/43	Ağrı, tutukluk	Sol 2. MKF, PİF	Sol 2. PİF	Dirsek, PİF	-	HCQ, KS	HCQ
5 MC	34/46	Şişlik, tutukluk	Sağ 4. PİF, Sol 3. - 4. - 5. PİF, DİF	Sol 3. - 4. - 5. PİF, DİF	EB, PİF, DİF, AB	EB, PİF, DİF, AB	HCQ, KS, AZA, MMF, CYC, MTX	HCQ, KS, AZA
6 GÇ	20/20	Ağrı, şişlik, tutukluk	Sağ 1. KMK, 2. ve 5. DİF; sol 1. KMK, 2. MKF, 5. DİF	Sağ 1. KMK	PİF, AB	PİF, AB	HCQ, KS, MMF, CYC, RTX, Takrolimus	HCQ, KS, MMF, Takrolimus

Tablo 13. (devam) JA hastalarının eklem tutulum paterni

7 MÇ	11/11	Ağrı	Sol 2. - 3. - 4. - 5. PİF ve DİF, Sağ 2. - 3. - 4. PİF ve DİF	Sol 2. - 3. - 4. - 5. PİF ve DİF, Sağ 2. - 3. - 4. PİF ve DİF	TME, EB, MKF, PİF, DİF, Diz, AB	TME, Dirsek, MKF, PİF, DİF, Diz	HCQ, KS, AZA, MMF, RTX, İVİG, MTX, Siklosporin, Takrolimus	HCQ, AZA, Takrolimus
8 LE	17/28	Ağrı, şişlik, tutukluk	Sağ 5. PİF ve DİF, Sol 2. PİF ve DİF, 5. DİF	Sağ 5. PİF ve DİF, Sol 2. PİF ve DİF	TME, MKF, 1. İF, PİF, Diz	TME, 1. İF, PİF, Diz	HCQ, KS, AZA, MMF, CYC, RTX, MTX,	HQ, MMF
9 DT	27/40	Ağrı, şişlik, tutukluk	Sağ 2.-3.-4.-5 PİF ve DİF, sol 2. -3.-4.-5. PİF ve DİF	Sağ 2.-3.-4.-5 PİF ve DİF, sol 2. -3.-4.-5. PİF ve DİF	EB, MKF, 1. İF, PİF, AB, MTF	EB, MKF, 1. İF, PİF, AB, MTF	HCQ, KS, AZA, MMF	HQ, KS, AZA
10 BT	29/39	Ağrı, tutukluk	Sol 1. - 2. - 3. DİF, Sağ 2. DİF	Sol 1. - 2. - 3. DİF, Sağ 2. DİF	Omuz, EB, PİF, Diz, AB	Omuz, PİF, Diz, AB	HCQ, KS	HCQ

Eklem yerleri: TME: Temporomandibüler eklem, EB: El bileği, MKF: Metakarpofalangeal, KMK: Karpometakarpal, İF: İnterfalangeal, PİF: Proksimal interphalangeal, DİF: Distal İnterfalangeal, AB: Ayak bileği, MTF: Metatarsofalangeal

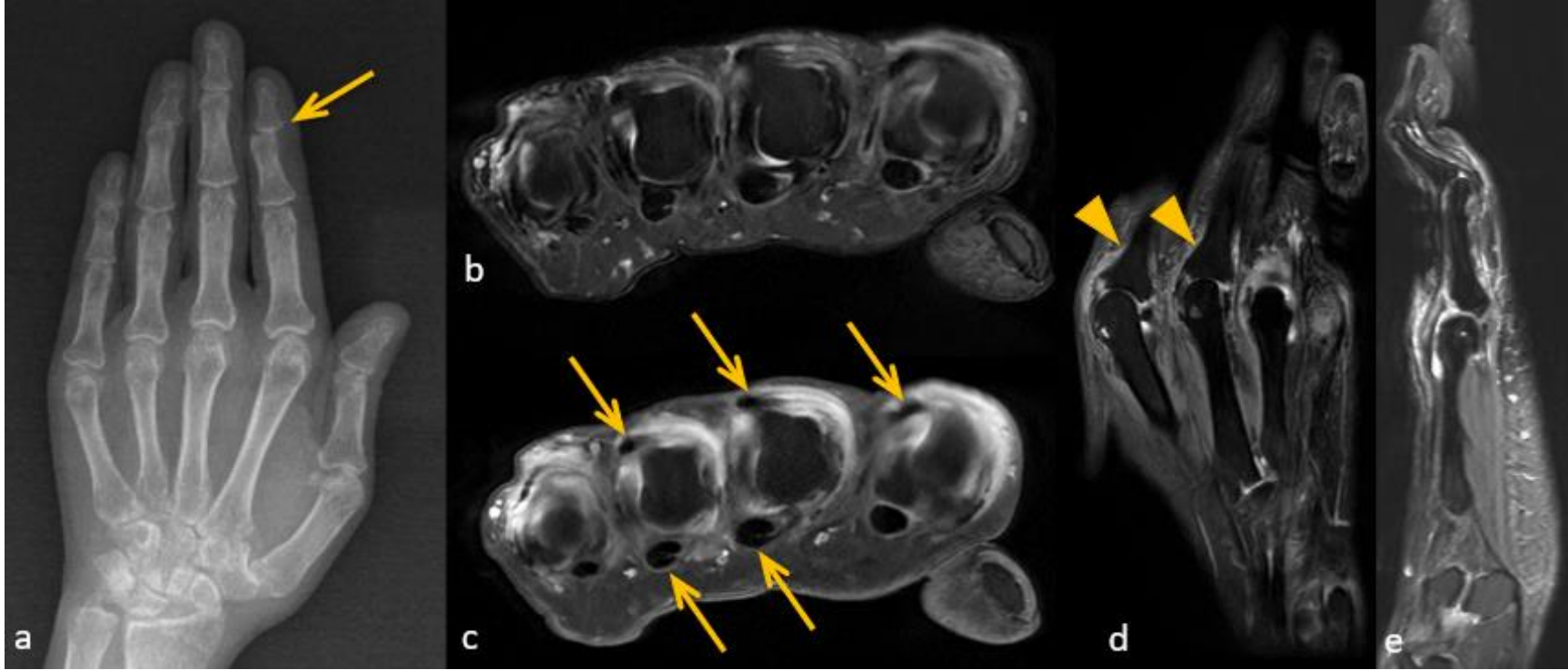
Tedaviler: AZA: Azatioprin, CYC: Siklofosamid, HCQ: Hidroksiklorokin, İVİG: İntravenöz İmmünglobin, KS: Kortikosteroid, MMF: Mikofenolat mofetil, MTX: Metotreksat, RTX: Rituksimab



Şekil 3. JA hastasının XR ve MR görüntüleri - 1.

SLE ve JA ile takipli 53 yaşındaki kadın hastaya ait AP sol el radyografisinde (a) lunat kemik normal konfigürasyonunda izlenmiyor (**asterisk**) (olasılıkla avasküler nekroz sekeli destrüksiyona bağlı) ve kapitat kemik proksimale doğru yer değiştirmiş. Bunun dışında kemiklerin dizilimi normal ve erozyon yok. El MRG'sine ait sagittal (b) T2A yağ baskılı görüntüde 3. parmak proksimal interfalangeyal ekleminde hafif dereceli dorsale subluksasyon (**ok**) gözleniyor. Kontrast sonrası aksiyel T1A yağ baskılı görüntülerde (c, d, e) el bileği eklemlerinde, 1. ve 5. metakarpofalangeyal eklemlerinde sinovit ve efüzyon izleniyor (**ok başları**).

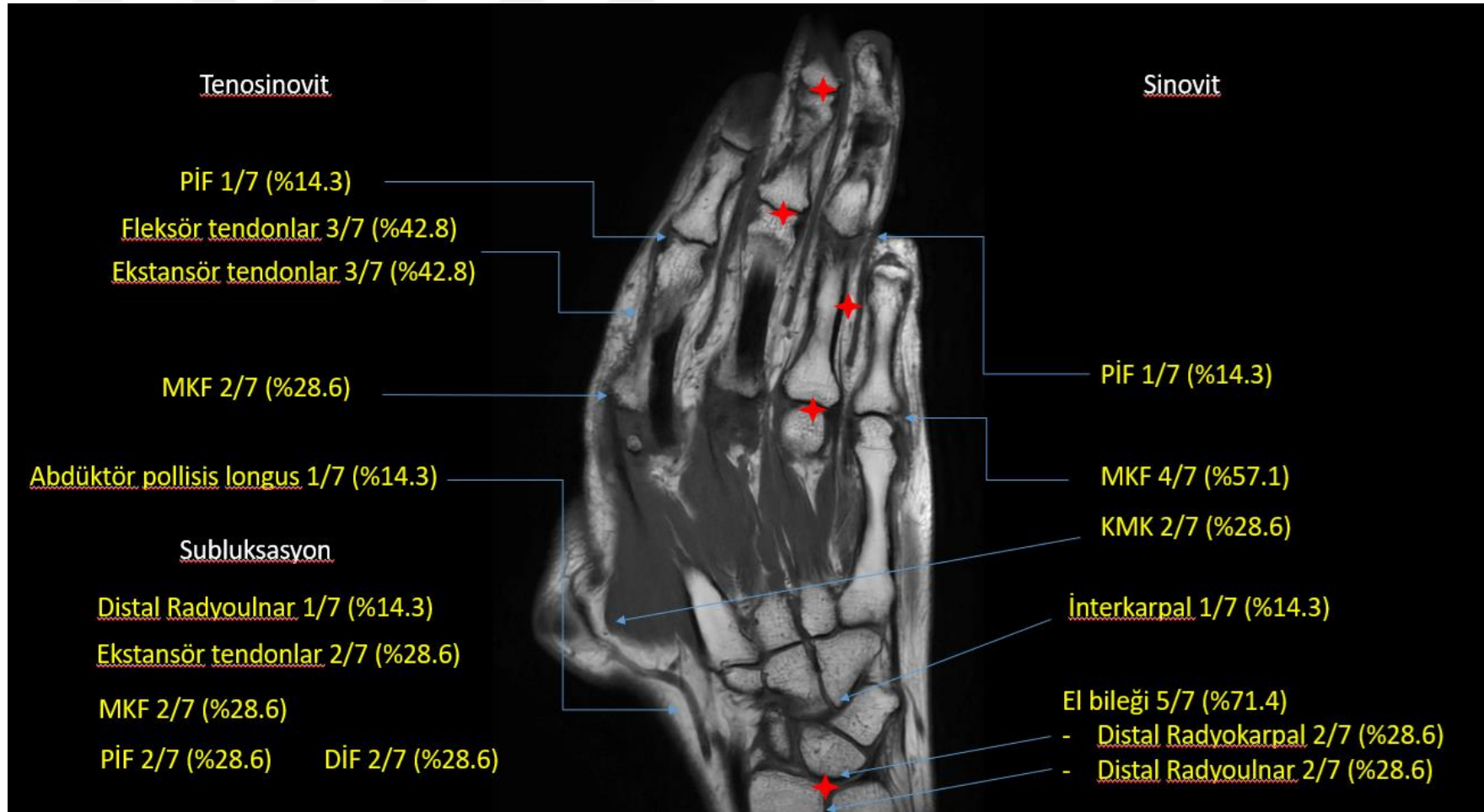
(Görüntüler ve açıklamaları Doç. Dr. Adalet Elçin Yıldız tarafından düzenlenmiştir.)



Şekil 4. JA hastasının XR ve MR görüntüleri – 2.

SLE ve JA ile takipli 47 yaşındaki kadın hastaya ait AP sol el radyografisinde (a) el bileği ve metakarpofalangeal (MKF) eklemleri çevresinde osteopeni ve 2. distal interfalangeal eklemden radyal tarafa subluksasyon (**ok**) izleniyor. El MRG'sine ait MKF eklemleri hizasından geçen aksiyel T2A yağ baskılı (b) ve kontrast sonrası T1A yağ baskılı (c) görüntülerde MKF eklemlerindeki sinovit ve efüzyon, ekstensör peritendinit, sagittal bant inflamasyonu sinovyoentezyal kompleks inflamasyonu ile uyumlu. Hem ekstensör hem de fleksör tendonlarda ulnar taraf subluksasyonu gözleniyor (**oklar**). Koronal (d) T2A yağ baskılı görüntülerde 2. ve 3. MKF eklemlerinde ulnar tarafa subluksasyon (**ok başları**) ve sagittal (e) T2A yağ baskılı görüntüde 5. parmakta kuğu boynu deformitesi izleniyor. İnflamatuvar artrit bulgularına erozyon eşlik etmiyor.

(Görüntüler ve açıklamaları Doç. Dr. Adalet Elçin Yıldız tarafından düzenlenmiştir.)



Şekil 5. JA Hastalarının El Eklemlerinde Saptanan Tenosinovit, Sinovit, Subluksasyon Lokalizasyonları ve Yüzdeleri (MRG Bulgularına Göre)



Şekil 6. JA Hastalarının Deforme ve Redükte Edilebilen Eklem Yerleri

(Hastadan izin alınmıştır.)



Şekil 7. JA Hastalarının Artrit ve Artralji Yerleri

(Hastadan izin alınmıştır.)

5. TARTIŞMA

Sistemik Lupus Eritematozus; çoklu organ sistemlerini etkileyen, otoimmün bağ doku hastalıklarından biridir. Bunlardan kas-iskelet sistemi tutulumunda da tendon, ligaman, eklem, kemik ve kaslar hastalık, ilaç ve eşlik eden komorbiditeler kaynaklı farklı düzeylerde etkilenebilir.

SLE hastalarının %90'ında hastalık süresince kas-iskelet sistemi tutulumu saptanırken; %50'si eklem şikayeti ile prezente olur. [46] En sık eklem tutulumu şekli; eklem ağrısı (artralji) olmakla birlikte artrit de görülmektedir. Sıklıkla intermittan ve simetrik tutulum görülür. Periferik küçük eklem tutulumu ön planda olmasına karşın; büyük eklemler dahil herhangi bir eklemi etkileyebilmektedir. [19] En sık MKF, PİF, DİF ve dizi tuttuğu bildirilmiştir. [47]

Artrit tutulumları zaman içerisinde erozyon ve/veya deformite varlığına göre 3 grupta sınıflandırılmıştır. Bunlar; non-eroziv non-deforme artrit, non-eroziv deforme artrit (Jaccoud Artropatisi), eroziv ve deforme artrit (Rhupus artrit) olarak isimlendirilir. Bunların arasında en sık eroziv ve deforme olmayan tipi görülür. Bu hastalarda Romatoid Artrit tutulumuna kıyasla daha az şişlik ve kızarıklık eşlik eder. Herhangi bir şişlik saptanmadan eklemlerde palpasyonla hassasiyet saptanabilir. Artritin sıklıkla olan intermittan karakterinden ötürü, hastalar vücudunda farklı eklemlerde, aralıklı olan eklem şikayetlerinden yakınır. Yine de, bir grup hastada persistan artrit de görülebilmektedir. Bunun sıklığı ve altta yatan etyopatogenez henüz netleştirilememiştir.

Daha az sıklıkta SLE hastalarında eroziv, deforme artrit (Rhupus artrit) de saptanabilmektedir. Bu hastalarda artrit bulgularına eşlik eden, deformite ve görüntüleme yöntemleriyle saptanan erozyon olması nedeniyle sıklıkla RA ile karışır. Ayrımda diğer sistemik tutulumların varlığı veya ileri görüntüleme yöntemleri ve fizik muayenede deformitelerin redükte edilebilmesi fikir sağlamaktadır. [48]

Üçüncü bir grup olarak; SLE hastalarının %5'inde Jaccoud Artropatisi olarak isimlendirilen non-eroziv, deforme artrit görülebilmektedir. [49] İlk kez 1869'da ARA hastasında tanımlanan bu bulgunun sonraki yıllarda SLE, SjS, miks bağ doku hastalığı

ve RA'da da görülebildiği ortaya konulmuştur. [5] Jaccoud Artropatisi'nde görülen deformitenin temel mekanizmasının RA'dan farklı olarak ligamentöz gevşeklik, tendon instabilitesi ve kas zayıflığına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu süreç tendon ve sinoviyumu da etkileyerek tenosinovit ve sinovit de görülmesine neden olmaktadır. [4] Bizim çalışmamızda da MR görüntülemesi olan 7 hastanın 7'sinde (%100) sinovit, 6 tanesinde (%85.7) tenosinovit saptandı. JA özellikle el eklemlerinde tanımlanmış olmakla birlikte, ayakta ve dizde de benzer patogeneze tutulumların görülebileceği bildirilmiştir. Bizim hasta grubumuzda da hastaların tamamında (%100) el eklem tutulumu görülmekle birlikte; 3 tanesinde (%30) eşlik eden ayak tutulumu görüldü. Diz tutulumu olarak tanımlanan "genu recurvatum deformitesi" hiçbir hastada mevcut değildi. Bu deformiteler uzun dönemde hastalar açısından görsel ve işlevsel olarak sorun teşkil etmesi ve cerrahi seçenekleri kısıtlı olması nedeniyle deformite gelişimini etkileyen faktörler üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

SLE hastalarında JA'ya ilerleyişte günümüzde net bir etyoloji henüz saptanamamıştır. C. J. Bleifeld ve ark. tarafından JA hastalarında hastalık süresinin daha uzun olması üzerinde durulmuş olsa da; bu durum hastalık süresi uzun olan her hastada JA gelişmemesi yönüyle tartışmalıdır. [50] Bu çalışmada da JA hastalarının hastalık süresi ortalaması 16.9 ($\pm$ 9.3) sene olarak saptandı. Hastaların tanı yaşı ortalama 28.4 ($\pm$ 13.6) idi. Bu açıdan diğer SLE hastalarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlam sonuç saptanmadı. ($p=0.97$) Organ veya doku spesifik antikorların bazı hastalıkların gelişiminde ve tanısındaki etkisi göz önüne alınarak farklı çalışmalarda SS-A, SS-B, RNP, RF, anti-histon gibi çeşitli antikorlar üzerine çalışmalar yapılmasına karşın, sonrasında yapılan çalışmalarda bu antikorların JA gelişiminde etkisini destekleyen veriler elde edilememiştir. [51] [52] [53] Bu çalışmada da JA hastalarında diğer SLE grubuyla karşılaştırıldığında 22 kat daha fazla SS-B pozitifliği saptandı [$p=0.04$, OR: 22.18 (1.25 – 394.04)] Literatür tarandığında; 1994 yılında yapılan bir çalışmada miks bağ doku hastalığına sahip hastaların dahil edilmediği 13 JA saptanan ve 111 JA saptanmayan SLE hastası karşılaştırıldığında SSA ve SSB; JA hastalarında daha sık pozitif saptanmıştır ($p=0.0125$ vs. $p=0.004$). [53] Buna karşıt olarak 2009 yılında yapılan başka bir çalışmada yaş ve cinsiyete göre eşleştirilen 24 JA hastası ile 24 kontrol hastası karşılaştırıldığında SSA ve SSB

pozitifliği ile JA varlığı arasında korelasyon saptanmamıştır. ($p=0.11$ vs. $p=0.13$) Aynı çalışmada JA ile kontrol grubu arasında laboratuvar parametrelerinden yalnızca dsDNA yüksekliği ile korelasyon saptanmıştır. [52] Bizim çalışmamızda ise dsDNA yüksekliği açısından JA grubu ile diğer SLE hastaları arasında fark saptanmadı. Ancak artriti olan hastalarda eklem tutulumu hiç olmayan hastalara kıyasla 9 kat daha sık dsDNA yüksekliği görülebileceği saptandı. [$p=0.006$, OR: 9.06 (1.85 – 44.25)] 2021 yılında yapılan bir çalışmada artrit saptanan hastalarda bu çalışmaya benzer şekilde dsDNA daha yüksek bulunmuştur. [54] Yine de anti-dsDNA yüksekliğinin birçok çalışmada hastalık aktivitesi ve böbrek tutulumuna yönelik korelasyonu iyi bilinmesine karşın; eklem tutulumu ile korelasyonu açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. [55] [56]

Bu çalışmada otoantikor profillerinin karşılaştırmasına ek, kompleman C3 ve C4 düzeyleri ile sitopeni ve proteinüri varlığı da değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; JA hastalarında diğer SLE hastalarına kıyasla tanı anında C4 düşüklüğü görülme olasılığı anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. ($p=0.007$, OR: 0.003 (0 - 0.21)) JA ve JA dışı eklem tutulumu olan (JA dışı artrit veya artralji) grup karşılaştırıldığında; JA hastalarında tanı anında C4 düşüklüğü görülme olasılığı, JA dışı eklem tutulumu olan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha düşüktür [$p=0.02$, OR: 0.13; (0.02–0.73)] Buna yönelik literatüre bakıldığında; bir çalışmada JA ve JA dışı hastalarda C4 düşüklüğü karşılaştırılması sonucunda istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. [52] Yine de, bu çalışma tanı anındaki C4 düzeyini yansıtmamaktadır. Bu açıdan ek çalışmaya ihtiyaç var gibi gözükmektedir.

Tam kan sayımında saptanan sitopeniler (anemi, lökopeni, lenfopeni, nötropeni, trombositopeni) tüm gruplar arasında karşılaştırıldı. JA ve JA dışı artriti olan hastalar arasında JA grubunda daha sık lenfopeni saptandı. [$p=0.02$, OR: 29.64 (1.6 – 550.12)] Buna ek, JA grubunda diğer hastalarla karşılaştırıldığında 14.7 kat daha sık nötropeni görüldü [$p=0.04$, OR: 14.68 (1.11 - 194.94)] Her ne kadar, nötropeni veya lenfopeni SLE bağlı olarak gelişebilse de; bu fark ilaç veya enfeksiyöz etmenlerle de ilişkilendirilebildiğinden; JA hastalarında JA dışı artrite nazaran lenfopeni görülme sıklığının 29.6 kat artışı saptanmasının tedavi tercihleriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Laboratuvar bulgularının yanı sıra; eşlik eden eklem dışı klinik bulguların da farklı çalışmalarda JA gelişiminde olan etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada da tüm hastalar tanı anında ve takip süresince cilt, hematolojik, renal, seröz zar ve nörolojik tutulum açısından değerlendirilmiş; JA grubunda JA dışı eklem tutulumu olan hastalara kıyasla 11.9 kat daha sık seröz zar tutulumu [$p=0.02$, OR: 0.13 (0.02 - 0.72)] ve 8.5 kat daha sık nörolojik tutulum [$p=0.02$, OR: 8.52 (1.4 - 51.74)] saptanmıştır. Seröz zar tutulumu açısından gruplar ayrı ayrı incelendiğinde; JA grubunda hiç eklem tutulumu olmayan gruba kıyasla 15 kat [$p=0.03$, OR: 15 (1.34 – 167.64)]; izole artraljisi olan gruba kıyasla 8.9 kat [$p=0.04$, OR: 8.95 (1.07 – 74.91)]; JA dışı artriti olan gruba kıyasla 13.5 kat [$p=0.03$, PR: 13.47 (1.34 – 135.81)] daha sık serozit izlenmektedir.

Nörolojik tutulum ve JA birlikteliği değerlendirildiğinde; JA hastalarında JA dışı eklem tutulumu olanlara kıyasla 8.5 kat [$p=0.02$, OR: 8.52 (1.4 - 51.74)], JA dışı artriti olanlara kıyasla 7.7 kat daha sık nörolojik tutulum saptandı. [$p=0.04$; OR: 7.7 (1.1 – 53.98)] Bu haliyle değerlendirildiğinde JA ile serozit veya nörolojik tutulum varlığı arasında farklı oranda anlamlı pozitiflikler saptanmış olmasına karşın; güven aralıklarının geniş olması nedeniyle sonuçlar tartışmalıdır. Yine de, nörolojik tutulum varlığı ile arasında saptanan bu fark; SLE'nin immunolojik etkilerinden bağımsız olarak nörolojik hadiselerin de Jaccoud Artropatisinde tanımlanan ligament laksitesisi, hipermobilité, deformite gibi durumların altında yatan nedenlerden olabileceğini düşündürmüştür.

Nitekim; literatür tarandığında da sonuçların çelişkili olduğu görüldü. 2021'de yayımlanan 144 SLE hastasının dahil edildiği bir çalışmada; 38 JA hastası ile diğer SLE hastaları arasında nöropsikiyatrik bozukluklar ve serozit açısından bizim çalışmamıza benzer anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. [57] Ancak daha öncesinde 2019 yılında Latin Amerika grubunda 17 JA hastası dahil edilen bir kohortta; klinik özellikleri karşılaştırıldığında serozit ve nörolojik tutulum açısından anlamlı sonuçlar saptanmamıştır. [58] Bu açıdan ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

JA hastalarının görüntüleme bulguları değerlendirildiğinde MR'ı olan 7 hastanın 7'sinde (%100) sinovit, 6'sında (%85.7) tenosinovit, 3'ünde (%42.8) subluksasyon saptanmıştır. Hastaların MR görüntülemesinde yalnızca 1 hastada

(%14.3) milimetrik erozyon saptanmıştır. 2009'da JA hastalarında yapılan MR çalışmasında da hastaların tamamında (n=20, %100) sinovit saptanırken; 19 hastada (%95) tenosinovit saptanmıştır. [59] Bu açıdan MR bulguları literatürle uyumlu görünmektedir.

Hastaların ortalama SDI skoru 5.6 ($\pm$ 3.37), SLEDAI skoru 4,5 ($\pm$ 5.72, ort. 2 min: 0, maks:18), HAQ skoru 0.3 ($\pm$ 0,46) olarak hesaplandı. Fonksiyonel durum değerlendirildiğinde ortalama HAQ skorunun düşük olması; hastaların var olan deformitelerinin günlük hayatta işlevselliğini belirgin etkilemediğini ortaya çıkardı.



6. KISITLILIKLAR

Çalışma; kesitsel olması nedeniyle planlanan zaman dilimi içerisinde az sayıda Jaccoud Artropatisine sahip olan hasta saptanmıştır. Dahil edilen hasta sayısının az olması çalışmanın başlıca zayıf yönlerindendir. Buna ek olarak; fonksiyonel durum ve hasar ölçeklerinin tüm hastalara uygulanmayarak; yalnızca JA saptanan hastalara SLEDAI, SDI, HAQ testlerinin yapılması; bu açıdan karşılaştırma yapmayı mümkün kılmamıştır. Direkt grafi ve MR gibi görüntüleme yöntemleri Nucleus kayıt sisteminde olan hastalar değerlendirilerek kaydedilmiş; çalışmanın prospektif olmaması nedeniyle tüm hastalara MR ve konvansiyonel grafi çektilerilememiştir.

7. SONUÇLAR

SLE hastalarının özellikle el eklemlerinde deformiteye neden olan JA göreceli nadir olmakla birlikte hastaların %5-10'luk kısmında görülebilmektedir.

1/10 (%10) hastada JA deformitesi SLE tanısından 1 sene önce saptanmış; 2/10 (%20) hastada SLE tanısı ve JA farkedilmesi aynı yıl içinde gerçekleşmiştir. Diğer hastalarda deformiteyi fark etmede 10 yıldan daha uzun süreli bir aralık vardır. Bu durum hastayı değerlendirme aşamasında da JA açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

Klinik olarak en sık tutulan artrit bulgusu olan eklemler PIF (%80), sonrasında el bileği (%40), ayak bileği (%40), Diz ve MKF (%30) gelmektedir. JA'da deformiteler en sıklıkla el parmaklarında olmakla birlikte ayak eklemlerinin de etkilenebileceği akılda tutulmalıdır.

Beklendiği üzere konvansiyonel grafilerde ana bulgu elde daha fazla olmak üzere subluksasyonlardır (JA dışında bu tarz subluksasyonlara rastlanmamıştır). Bazı hastalarda ciddi düzeyde subluksasyon olmasına karşın aşık erozyon görülmemiştir. Nitekim 7 hastamızda el MR görüntülemelerde de aşık erozyon saptanmamıştır. Erozyonun olmaması SLE'yi romatoid artrit ve/veya RA + SLE (Rhupus) gibi eroziv hastalardan ayırt eden önemli bir bulgudur.

JA hastalarında MR ve US bulgularında sinovitin varlığı başlıca bulgudur. Bunun yanı sıra 6/7 hastada (%85.7) tenosinovitin (fleksör ve/veya ekstensör) varlığı da hastalığın tendon kılıfını etkilediğini gösteren önceki bulgularla uyumludur.

Her ne kadar JA bağlı deformiteler elde ortaya çıkmış olsa da fonksiyonel kısıtlılık hastaların büyük çoğunluğunda oluşmamıştır. 10 hastanın sadece birinde HAQ-DI skoru 1.5'dur, diğer hastalarda HAQ-DI skoru 0.5 ve altındadır. Bu durum SLE ve JA hastalarını diğer el deformitesi ile giden RA hastalarından ayırt ediyor olabilir. Bu konuda da daha ileri çalışmalar yapmak gerekebilir.

Nörolojik tutulum, serozit varlığı, SS-B antikor pozitifliği gibi faktörler daha önce literatürde tanımlanmıştır. Bizim bulgularımız da literatür ile bu açıdan uyum göstermektedir. Bu hasta grubunda klinisyenler eklem şikayetleri açısından daha dikkatli olmalıdırlar.

Tedavi seçimleri açısından JA olan ve olmayan hastalar arasında büyük bir fark saptanmamıştır.



8. KAYNAKLAR

1. Hochberg, S., Weinblatt, Weisman, Gravallese & van der Heijde, *Rheumatology, 2-Volume Set, 8th Edition*. 2022.
2. Al Dhanhani, A.M., et al., *Work disability in systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(3): p. 378-85.
3. Cervera, R., et al., *Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus*. Medicine (Baltimore), 1993. **72**(2): p. 113-24.
4. Santiago, M.B., *Miscellaneous non-inflammatory musculoskeletal conditions. Jaccoud's arthropathy*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011. **25**(5): p. 715-25.
5. Jaccoud, F., *Sur une forme de rhumatisme chronique*. Leçons de Clinique Médicale: Faiteza l'Hôpital de la Charité, 1869: p. 598-616.
6. Santiago, M., *Jaccoud-type lupus arthropathy: practical classification criteria*. Lupus Sci Med, 2020. **7**(1).
7. Santiago, M.B., V. Machicado, and D.S. Ribeiro, *"Mutilans-type" Jaccoud Arthropathy*. J Rheumatol, 2015. **42**(4): p. 725-6.
8. Pons-Estel, G.J., et al., *Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus*. Semin Arthritis Rheum, 2010. **39**(4): p. 257-68.
9. Fortuna, G. and M.T. Brennan, *Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management*. Dent Clin North Am, 2013. **57**(4): p. 631-55.
10. Gergianaki, I., A. Bortoluzzi, and G. Bertias, *Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2018. **32**(2): p. 188-205.
11. Graham, R.R., et al., *Review of recent genome-wide association scans in lupus*. J Intern Med, 2009. **265**(6): p. 680-8.
12. Borchers, A.T., et al., *The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(5): p. A277-87.
13. McMurray, R.W. and W. May, *Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(8): p. 2100-10.
14. Caricchio, R., L. McPhie, and P.L. Cohen, *Ultraviolet B radiation-induced cell death: critical role of ultraviolet dose in inflammation and lupus autoantigen redistribution*. J Immunol, 2003. **171**(11): p. 5778-86.

15. Petri, M., et al., *Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(7): p. 1865-71.
16. Kiyohara, C., et al., *Cigarette smoking, STAT4 and TNFRSF1B polymorphisms, and systemic lupus erythematosus in a Japanese population*. J Rheumatol, 2009. **36**(10): p. 2195-203.
17. Lou, H., G.S. Ling, and X. Cao, *Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: From immunopathology to therapeutic target*. J Autoimmun, 2022. **132**: p. 102861.
18. Ceccarelli, F., et al., *Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment*. Semin Arthritis Rheum, 2017. **47**(1): p. 53-64.
19. Grossman, J.M., *Lupus arthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2009. **23**(4): p. 495-506.
20. Font, J., et al., *Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center*. Semin Arthritis Rheum, 2004. **33**(4): p. 217-30.
21. Hejazi, E.Z. and V.P. Werth, *Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*. Am J Clin Dermatol, 2016. **17**(2): p. 135-46.
22. Dubois, *Dubois` Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 2013.
23. Afzal, W., et al., *Generalized Lymphadenopathy as Presenting Feature of Systemic Lupus Erythematosus: Case Report and Review of the Literature*. J Clin Med Res, 2016. **8**(11): p. 819-823.
24. Giannouli, S., et al., *Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(2): p. 144-8.
25. Bashal, F., *Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus*. Open Rheumatol J, 2013. **7**: p. 87-95.
26. *The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(4): p. 599-608.
27. Bertsias, G.K. and D.T. Boumpas, *Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations*. Nat Rev Rheumatol, 2010. **6**(6): p. 358-67.
28. Weening, J.J., et al., *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited*. Kidney Int, 2004. **65**(2): p. 521-30.

29. Shin, J.I., et al., *Systemic Lupus Erythematosus and Lung Involvement: A Comprehensive Review*. J Clin Med, 2022. **11**(22).
30. Bourre-Tessier, J., et al., *Features associated with cardiac abnormalities in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2011. **20**(14): p. 1518-25.
31. Doria, A., et al., *Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2005. **14**(9): p. 683-6.
32. Tian, X.P. and X. Zhang, *Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(24): p. 2971-7.
33. Kwok, S.K., et al., *Lupus enteritis: clinical characteristics, risk factor for relapse and association with anti-endothelial cell antibody*. Lupus, 2007. **16**(10): p. 803-9.
34. Menendez, A., et al., *Clinical associations of anti-SSA/Ro60 and anti-Ro52/TRIM21 antibodies: Diagnostic utility of their separate detection*. Autoimmunity, 2013. **46**(1): p. 32-9.
35. Dima, A., C. Jurcut, and C. Baicus, *The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease*. Rheumatol Int, 2018. **38**(7): p. 1169-1178.
36. Sebastiani, G.D., et al., *Prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: a prospective study*. Clin Rheumatol, 1991. **10**(3): p. 289-93.
37. Weinstein, A., R.V. Alexander, and D.J. Zack, *A Review of Complement Activation in SLE*. Curr Rheumatol Rep, 2021. **23**(3): p. 16.
38. Miot, H.A., L.D. Bartoli Miot, and G.R. Haddad, *Association between discoid lupus erythematosus and cigarette smoking*. Dermatology, 2005. **211**(2): p. 118-22.
39. Gordon, C., et al., *The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults: Executive Summary*. Rheumatology (Oxford), 2018. **57**(1): p. 14-18.
40. Trujillo-Martin, M.M., et al., *[Clinical practice guidelines for systemic lupus erythematosus: Recommendations for general clinical management]*. Med Clin (Barc), 2016. **146**(9): p. 413 e1-14.
41. Thomas, G., et al., *Lupus Myocarditis: Initial Presentation and Longterm Outcomes in a Multicentric Series of 29 Patients*. J Rheumatol, 2017. **44**(1): p. 24-32.
42. Cortes-Hernandez, J., et al., *Etanercept in refractory lupus arthritis: An observational study*. Semin Arthritis Rheum, 2015. **44**(6): p. 672-9.

43. Arnaud, L., et al., *Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(3): p. 281-91.
44. Ruiz-Irastorza, G., B.J. Hunt, and M.A. Khamashta, *A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies*. Arthritis Rheum, 2007. **57**(8): p. 1487-95.
45. Gladman, D.D., et al., *The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(5): p. 809-13.
46. Zoma, A., *Musculoskeletal involvement in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2004. **13**(11): p. 851-3.
47. Labowitz, R. and H.R. Schumacher, Jr., *Articular manifestations of systemic lupus erythematosus*. Ann Intern Med, 1971. **74**(6): p. 911-21.
48. Santiago, M.B., *Jaccoud-type lupus arthropathy*. Lupus, 2022. **31**(4): p. 398-406.
49. Alarcon-Segovia, D., et al., *Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 1988. **15**(1): p. 65-9.
50. Bleifeld, C.J. and A.E. Inglis, *The hand in systemic lupus erythematosus*. J Bone Joint Surg Am, 1974. **56**(6): p. 1207-15.
51. Choi, E.K., et al., *Antibodies to type II collagen in SLE: a role in the pathogenesis of deforming arthritis?* Immunol Cell Biol, 1990. **68** (Pt 1): p. 27-31.
52. Galvao, V., et al., *Profile of autoantibodies in Jaccoud's arthropathy*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(4): p. 356-60.
53. Franceschini, F., et al., *Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro and to SSB/La*. Lupus, 1994. **3**(5): p. 419-22.
54. Asif, S., et al., *Correlation Between Quantitative Anti-dsDNA Levels with Severity of Proteinuria in Systemic Lupus Erythematosus Patients*. Reumatol Clin (Engl Ed), 2022. **18**(8): p. 464-468.
55. ter Borg, E.J., et al., *Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study*. Arthritis Rheum, 1990. **33**(5): p. 634-43.

56. Linnik, M.D., et al., *Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(4): p. 1129-37.
57. Sousa, A., et al., *Genetic Polymorphisms in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Jaccoud Arthropathy: A Pilot Study*. J Clin Rheumatol, 2021. **27**(6S): p. S193-S197.
58. Quintana, R., et al., *Jaccoud's arthropathy in SLE: findings from a Latin American multiethnic population*. Lupus Sci Med, 2019. **6**(1): p. e000343.
59. Sa Ribeiro, D., et al., *Magnetic resonance imaging of Jaccoud's arthropathy in systemic lupus erythematosus*. Joint Bone Spine, 2010. **77**(3): p. 241-5.

