



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARINDA OTOİMMÜN TİROİD
HASTALIKLARI İLE TİROİD DİSFONKSİYONUNUN SIKLIĞI VE KLİNİK
BULGULARLA İLİŞKİSİ**

DR. AYSEL KÖROĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2022

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARINDA OTOİMMÜN TİROİD
HASTALIKLARI İLE TİROİD DİSFONKSİYONUNUN SIKLIĞI VE KLİNİK
BULGULARLA İLİŞKİSİ**

DR. AYSEL KÖROĞLU

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AYTEN YAZICI

İÇ HASTALIKLARI ABD BAŞKANI: PROF. DR. SADETTİN HÜLAGÜ

KOÜ GOKAEK 2019/22.08-2019/364

2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyoloji	2
2.1.3.1. Genetik faktörler	2
2.1.3.2. Hormonal Faktörler	3
2.1.3.3. Çevresel Faktörler	3
2.1.4. Patofizyoloji ve Patogenez	4
2.1.5. Klinik Bulgular	6
2.1.5.1. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	6
2.1.5.2. Cilt Tutulumu	6
2.1.5.3. Böbrek Tutulumu	7
2.1.5.1. Hematolojik Tutulum	7
2.1.5.2. Nöropsikiyatrik Tutulum	9
2.1.5.3. Pulmoner Tutulum	10
2.1.5.4. Kardiyovasküler Tutulum	11
2.1.5.5. Gastrointestinal Tutulum	11
2.1.5.6. Göz Tutulumu	11
2.1.6. Tanı ve Sınıflandırma	12
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	12
2.1.8. Tedavi	14
2.1.8.1. Koruyucu Önlemler ve Konservatif Yaklaşım	14
2.1.8.2. Farmakolojik Tedaviler	14
2.2. TİROİD DİSFONKSİYONU VE OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI	17
2.2.1. Tiroid Disfonksiyonu	17
2.2.1.1. Subklinik Hipotiroidi	17
2.2.1.2. Aşık Hipotiroidi	18
2.2.1.3. Subklinik Hipertiroidi	18
2.2.1.4. Aşık Hipertiroidi	19
2.2.2. Otoimmün Tiroid Hastalıkları	20
2.2.2.1. Hashimoto Tiroiditi	20
2.2.2.2. Graves Hastalığı	21
2.2.3. Kronik Hastalıklarda Tiroid Disfonksiyonu ve Otoimmün Tiroidit Sıklığı	21
2.2.4. Romatolojik Hastalıklarda Tiroid Disfonksiyonu ve Otoimmün Tiroidit Sıklığı	22

3.	GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1.1.	<i>İstatistiksel Analiz</i>	28
4.	BULGULAR.....	29
5.	TARTIŞMA	38
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	43
7.	ÖZET	45
8.	ABSTRACT.....	47
9.	KAYNAKÇA	49



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimi ve deneyimleri ile yol gösterici olan değerli hocalarıma, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, tecrübe ve bilgi birikimiyle bana yol gösteren saygıdeğer hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ayten Yazıcı'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık sürecim ve tez çalışmalarım sırasında bana destek olan başta eşkıdemlerim olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma ve hayatımın her döneminde bana destek olan sevgili dostlarıma içtenlikle teşekkürlerimi iletiyorum.

Emek, sabır ve fedakârlıklarıyla bugünlere gelmemi en güzel şekilde sağlayan haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem, babam başta olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi iletiyor ve sevgilerimi gönderiyorum.

Desteğini her zaman arkamda, sevgisini kalbimde hissettiğim değerli eşim Ümit Köroğlu'na ve biricik kızım Hafsa'ya sonsuz sevgilerimi iletiyorum.

Dr. Aysel KÖROĞLU

KISALTMALAR

- ACR:** Amerikan Romatoloji Birliği
AF: Atrial fibrilasyon
AFS: Antifosfolipid sendrom
AKLE: Akut kutanöz lupus eritematozus
ANA: Anti nükleer antikor
Anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA
Anti-Sm: Anti-Smith antikoru
Anti-TG: Anti-tiroglobulin
Anti-TPO: Anti-tiroid peroksidaz
AS: Ankilozan spondilit
AVN: Avasküler nekroz
BCR: B hücre reseptörü
BT: Bilgisayarlı tomografi
CRP: C-reaktif protein
DHEA: Dehidroepiandrosteron
DLE: Diskoid lupus eritematozus
DM: Diyabetes mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
E2: Östradiol
EBV: Epstein-Barr virüsü
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
EMG: Elektromiyelografi
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR: Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği
GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör
HLA: İnsan lökosit antijeni
HMGB1: Hasarlı dokulardan salınan uyarıcı maddeler
IFN: İnterferon

ICAM: Hücre içi adhezyon molekülü
ICOS: İndüklenebilir kostimülatör
IL: İnterlökin
ITAM: İmmünoresptör tirozin temelli aktivasyon motifi
ITP: İdiyopatik trombositopenik purpura
İKH: İskemik kalp hastalığı
İVİG: İntravenöz immünglobulinler
KKLE: Kronik kutanöz lupus eritematozus,
LDH: Laktat dehidrogenaz
LN: Lupus nefritinde
LT4: Levotiroksin
mDC: Myeloid dendritik hücre
MMF: Mikofenolat mofetil
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
NETs: Nötrofil ekstraselüler tuzaklar
NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OHA: Otoimmün hemolitik anemi
OİTH: Otoimmün tiroid hastalıkları
PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
pDC: Plazmasitoid dentritik hücre
PRL: Prolaktin
RA: Romatoid artrit
RAİ: Radyoaktif iyot
SjS: Sjögren sendromu
SKLE: Subakut kutanöz lupus eritematozus
SLE: Sistemik lupus eritematozus
SLEDAI: SLE Hastalık Aktivitesi İndeksi
SLICC: Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri
SpA: Spondiloartritler
TLR: Toll benzeri reseptör
TNF: Tümör nekroz faktörü
TRAb: TSH reseptör antikoru

TSH: Tiroid stimulan hormon

T3: Triiodotironin

T4: Tiroksindir

USG: Ultrasonografi

UV: Ultraviyole ışığı

VCAM: Damar hücresi adhezyon molekülü



TABLÖLAR

Tablo 1: Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği 2003 Lupus Nefriti Sınıflaması ...	8
Tablo 2: SLE hastalarında aneminin ana nedenleri	9
Tablo 3: ACR'ye Göre Nöropsikiyatrik Sendromlar	10
Tablo 4: SLE pulmoner tutulumu.....	10
Tablo 5: Yıllar içinde değişen SLE tanı kriterleri	13
Tablo 6: SLEDAI Aktivite İndeksi	27
Tablo 7: SLICC-ACR Hasar İndeksi	28
Tablo 8: SLE hastalarının demografik ve laboratuvar özellikleri	29
Tablo 9: SLE hastalarının demografik ve laboratuvar özellikleri	30
Tablo 10: SLE hastalarının klinik bulguları	31
Tablo 11: SLE hastalarının kullandığı tedaviler.....	33
Tablo 12: Tiroid disfonksiyon varlığına göre hastalık bulgularının karşılaştırılması	34
Tablo 13: OİTH varlığına göre hastalık bulgularının karşılaştırılması	35
Tablo 14: Tiroid disfonksiyonuna etki eden faktörler.....	36
Tablo 15: OİTH'ye etki eden faktörler.....	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik lupus eritematozus (SLE) remisyon ve alevlenme dönemleri ile seyreden multisistem tutulumu olan kronik, otoimmün bir hastalıktır. SLE cilt, eklem, böbrek, sinir sistemi, akciğer, kardiyak sistem dahil birçok organı etkilemektedir.¹ SLE, etiyojisi tam olarak bilinmeyen multifaktöriyel bir hastalık olup genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörler etiyojide rol oynamaktadır.

Tiroid hormonları SLE’de klinik bulguları etkileyebileceği gibi tam tersi SLE de tiroid fonksiyonlarında değişikliğe yol açabilir. SLE ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişki ilk olarak 1961 yılında White ve ark.’ları² ile Hijmans ve ark.’ları³ tarafından tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda tiroid disfonksiyonu varlığının genel popülasyona oranla SLE hastalarında daha sık olduğu gösterilmiştir.⁴

Literatürde bulunan çalışmaların çoğu, SLE hastalarında özellikle kadınlarda hipotiroidizm ve otoimmün tiroidit vakalarının yüksek prevalansını ve insidansını göstermektedir. SLE hastalarında sınırlı sayıda Graves hastalığı vakası da bildirilmiştir.⁵ Birçok çalışmada tiroid disfonksiyonu ile SLE’nin farklı klinik bulguları arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış, ancak çalışmaların çoğunda tiroid disfonksiyonu ve tiroid otoimmünitesi ile SLE’nin klinik ve serolojik özellikleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.⁵ SLE ve tiroid disfonksiyonunda hastalık aktivitesini değerlendiren çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. SLE hastalarında tiroid disfonksiyonunun varlığı altta yatan sistemik hastalığın (hastanın ötiroid sendromu) veya kullanılan ilaçların etkilerine (kortikosteroid, immünosupresif ilaçlar gibi) bağlı olabilmektedir. Her iki hastalığın da benzer popülasyonda sık olması nedeni ile SLE’nin, tiroid disfonksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı veya bunun tesadüfi bir bulgu olup olmadığı tartışma konusudur.⁶

Bu nedenle çalışmamızda polikliniğimizde takipli olan SLE hastalarında tiroid disfonksiyonu ve otoimmün tiroid hastalıklarının sıklığı ile bunların klinik bulgular ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

2.1.1. Tanım

Sistemik lupus eritematozus (SLE) remisyon ve alevlenme dönemleri ile seyreden multisistem tutulumu olan kronik, otoimmün bir hastalıktır. SLE cilt, eklem, böbrek, sinir sistemi, akciğer, kardiyak sistem dahil birçok organı etkilemektedir.¹ Hastalığın oldukça heterojen olması sebebiyle bazı araştırmacılar, SLE'nin bir hastalık olmaktan daha çok bir sendrom olduğunu ileri sürmüştür.⁷

2.1.2. Epidemiyoloji

SLE, sıklık olarak toplumlara göre farklılık göstermektedir. SLE prevalansı, ırk ve cinsiyete bağlı olarak değişmekte olup Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda prevalans 20-150/100.000 olarak bildirilmiştir. En yüksek prevalans Afrikalı-Amerikalı ve Afro-Karayıpli kadınlardadır. Kadınlarda 9 kat fazla görülmekte olup hastaların yüzde doksanını doğurganlık çağındaki kadınlar oluşturur.⁸

SLE insidansı son 40 yılda, hastalığın erken teşhisine bağlı olarak, ortalama üç kat artmıştır. Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Avrupa'da tahmini insidans oranları yılda 2-8/100.000'dir. Hastalığın kentsel alanlarda daha yaygın olduğu görülmektedir. SLE'li hastaların %65'inde hastalık 16-55 yaşları arasında görülürken %20'si 16 yaşından önce, %15'i ise 55 yaşından sonra görülür.⁷

2.1.3. Etiyoloji

SLE, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörler etiyolojide rol oynamaktadır.

2.1.3.1. Genetik faktörler

SLE'de, genetik faktörler önemli rol oynar. Aile içinde görülme oranında artış mevcuttur. Yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizleri için konkordansın %50 kadar yüksek olması SLE'de güçlü bir genetik katkı olduğunu düşündürmektedir.⁹

SLE ile ilişkili 50'den fazla gen/genomik lokus olduğu tespit edilmiştir.¹⁰ Bu genler,

yabancı antijenlere karşı kazanılmış ve doğal bağışıklık sistemlerinin aktivasyonu ile ilişkilidir. Nadir görülen ancak SLE gelişimi için çok yüksek risk kabul edilen gen mutasyonlarından bazıları erken kompleman bileşenleri C1q, C1r, C1s (>%90 risk), C4 (%50 risk), C2 (%20 risk) ve TREX1 eksikliklerini içerir. İlişkili diğer genlerden bazıları HLA-DRB1, HLA-DR2, HLA-DR3, HLA-DRX, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) ile indüklenen protein (TNFAIP3), STAT-4, STAT-1, TLR-7, IRAK1/MECP2, IRF5-TNPO3, ITGAM'dir.¹⁰ Kadınlarda erkeklere göre SLE gelişme riski 10 kat fazladır. Klinefelter sendromunda (47, XXY) da SLE riski 14 kat fazladır. Bu durum, X kromozomundaki genlerle bir ilişki olduğunu düşündürmekte ancak kesin genler henüz tanımlanmamıştır.⁹

2.1.3.2. Hormonal Faktörler

SLE'nin hormonal faktörler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Östradiol (E2), progesteron, testosteron, dehidroepiandrosteron (DHEA), prolaktin (PRL) ve bazı hipofiz hormonlarının bağışıklık sistemini düzenleyen görevleri vardır. Bu hormonların hastalık görülme yüzdesi ve hastalığın klinik tablosu ile ilişkili olduğunu tanımlayan birkaç çalışma mevcuttur.¹¹ Östrojen içeren oral kontraseptif ilaçları alan ve hormon replasman tedavisi gören kadınlarda SLE geliştirme riski, hiç kullanmayanlara oranla 1,5 kat fazla saptanmıştır. Postmenapozal dönemde östrojen kullananlarda da risk, kullanmayanlara göre artmaktadır.¹² Öte yandan, östrojen interferon (IFN) yolunu uyarabilirken, progesteron bunu inhibe edebilir; bu da iki hormon arasındaki dengenin önemli olabileceğini düşündürmektedir.¹³

Östrojen timositleri, B hücrelerini, CD4+ ve CD8+ T hücrelerini, makrofajları, bazı sitokinlerin salınımını ve HLA ile endotelial hücre adhezyon moleküllerinin (ICAM, VCAM) ekspresyonunu uyarır ve makrofaj protoonkogen ekspresyonunun, periferik mononükleer hücrelerin endotele yapışmasının artmasına da neden olur.¹⁴ Sonuç olarak, klinik olarak belirgin SLE'ye yol açan otoantikorlar oluşmasına kadınlar daha yatkındır.¹⁵

2.1.3.3. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri ile SLE'nin etiyolojisinde yer almaktadır. Örneğin virüsler, bağışıklık sistemindeki antijen spesifik hücreleri uyarabilir.¹⁶ Ayrıca tripanosomiya, Epstein-Barr virüsü (EBV), mikobakteriyel enfeksiyonlar anti-DNA antikorlarını indükleyebilir ve bu enfeksiyonlar SLE alevlenmelerine neden olabilir.¹⁷

Ultraviyole ışığı (UV), keratinositleri uyarak hücre yüzeylerinde daha fazla snRNP

eksprese edilmesine yol açmaktadır.¹⁸ Bunun sonucunda interlökin (IL)-1, IL-3, IL-6, TNF-alfa ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) salgılanarak daha fazla antikör yapmak için B lenfositlerinin uyarılmasına neden olur.¹⁹

2.1.4. Patofizyoloji ve Patogenez

SLE için patogenezde endojen nükleer antijenlere karşı ortaya çıkan immün cevap karakteristiktir. Otoantijenler, apoptotik hücreler tarafından salınarak dendritik hücreler tarafından T lenfositlere sunulur ve T lenfositlerini aktifleştirir. Aktif T hücreleri IL-10, IL23 gibi sitokinler ve CD40L, CTLA-4 gibi hücre yüzey moleküllerini salgılayarak B hücrelerinin kendi bileşenlerine karşı antikör üretmesine neden olur. Çalışmalardaki son veriler antijenle aktive edilmiş T hücresine bağlı üretimin dışında, otoantikörlerin T hücresinden bağımsız olarak TLR sinyal yolağı ve B hücre reseptörü (BCR) aracılığı ile B hücre stimülasyon mekanizmaları ile de üretildiğini desteklemektedir. SLE'nin patogenezinde apoptoza, doğal ve kazanılmış immün cevaba katılan çok sayıda hücre ve molekül rol oynamaktadır.⁷

Apoptoz: Sitokin (IFN- α) indükleyici etkileri olan otoantijen ve moleküllerin kaynağıdır. Apoptotik hücre parçacıkları, SLE otoantijenleri açısından zengindir. Bazı SLE hastalarında deri hücrelerinde ultraviyole kaynaklı apoptoz oranlarında artış bulunmuştur.⁷

Nükleik asitler (DNA ve RNA): Nükleik asitler SLE'de apoptoz sonucu ortaya çıkan hedeflerden biridir. Sağlıklı bireylerde tanınmaları hasarlı dokulardan salınan uyarıcı maddeler (HMGB1), nötrofil ekstraselüler tuzaklar (NETs), antimikrobiyal peptidler ve immün kompleksler aracılığıyla engellenmiştir. Ancak SLE'de tanınmaları kolaylaşmıştır.⁷

Doğal immünite:

a. TLR: Hücre zarı, sitozol, hücre içi ve dışı alanda endozomal kompartmanlarda stratejik olarak lokalize olmuş, korunmuş doğal immün sistem reseptörleridir. Nükleik asitleri tanıyan TLR'ler endozomal yerleşimlidir. Aktif SLE hastalarında B lenfositleri, TLR9 ekspresyonunu artırmıştır. Diğer antijenlere kıyasla kromatin içeren immün kompleksler nükleik asitlerin varlığı nedeni ile B hücrelerinin uyarılmasında 100 kat daha etkilidir.⁷

b. Dendritik hücreler (DC): Plazmasitoid (pDC) ve myeloid (mDC) olmak üzere iki çeşittir. pDC'ler INF- α fabrikalarıdır. SLE'de doğal immün sistem reseptörleri tarafından tanınan otoantijenler veya eksojen antijenler pDC'leri aktive eder ve aktive pDC INF- α

üretir. Olgunlaşmamış konvansiyonel mDC'ler ise antijen sunumunda yer alırken, olgun mDC'ler otoreaktiviteyi teşvik eder. SLE'de, IFN- α , immün kompleksler ve TLR gibi etkenler mDC'nin olgunlaşmasına neden olur.⁷

c. İnterferon- α : T ve B lenfositleri, dendritik hücreler, endotelial hücreler, renal hücreler, nöronal hücreler ve diğer dokular üzerinde güçlü biyolojik etkileri olan TLR bağımlı ve TLR'den bağımsız mekanizmalar yoluyla esas olarak pDC'ler tarafından üretilen INF- α bir pluripotent sitokindir. IFN yolunun aktivasyonu, RNA ile ilişkili proteinlere spesifik otoantikorların varlığı ile ilişkilendirilmiştir. TLR'nin RNA aracılı aktivasyonu, IFN- α ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde önemli bir mekanizmadır. IFN yolunun aktivasyonu, renal hastalık ve hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur.⁷

d. Kompleman: Komplemanın aktive olması, immün inflamatuvar yanıtı şekillendirir ve apoptotik materyalin temizlenmesini kolaylaştırır.⁷

e. Nötrofiller: SLE'de proinflamatuvar nötrofillerin (düşük yoğunluklu granülositler) ayrı bir alt grubu vasküler hasara neden olur ve IFN- α üretir. İmmünoresptör tirozin temelli aktivasyon motifinin (ITAM) patojenik varyantları, hücre içi adhezyon molekülüne (ICAM) bağlanmayı ve lökositlerin aktive endotel hücrelerine yapışmasını artırır.⁷

f. Endotel hücreleri: SLE'de onarım endonükleazlarındaki (TREX1) defekt sonucu DNA degradasyonu, endotel hücrelerinde endojen retro elementlerden türetilen ssDNA birikimini artırır ve onlar tarafından IFN- α üretimini aktive eder. IFN- α ise endotelial hasarı yapar ve onarımına engel olur.⁷

Adaptif immünite:

a. T ve B hücreleri: CD80 ve CD28 ile CD86, indüklenebilir kostimülatör (ICOS) ile ligandı ve CD40 ile CD40 ligandı dahil olmak üzere lenfositler üzerindeki yardımcı uyarıcı ligandlar ve reseptörler arasındaki etkileşimler, B hücresi farklılaşması ve plazma hücrelerine dönüşüme katkıda bulunur. Otoantikorlar ayrıca stimülatör nükleik asitlerin TLR'lere sunumunu da kolaylaştırır. T ve B lenfositlerden üretilen sitokinler ve kemokinler de immün cevabı oluşturur ve doku hasarında rol oynar.⁷

b. İmmün kompleksler: Sağlıklı bireylerde, immün kompleksler FcR ve kompleman reseptörleri tarafından temizlenir. SLE'de FcR ve C3 reseptör genlerindeki varyasyonlar cilt ve böbrek gibi bölgelerde immün komplekslerin temizlenmesine engel olarak doku hasarına neden olabilir.⁷

2.1.5. Klinik Bulgular

SLE, immün sistemin hemen hemen tüm komponentlerini ilgilendiren bir hastalıktır ve SLE’de ateş, yaygın eklem ve kas ağrıları, kilo kaybı, baş ağrısı, yorgunluk gibi konstitüsyonel semptomlar sık görülür.²⁰

2.1.5.1. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Artrit ve artraljiler, SLE’li hastaların en az %90’ında görülür ve genellikle ilk belirtilerden biridir.²¹ Artrit, hastaların %65-70’inde görülebilir; gezici, poliartiküler ve simetrik olma eğilimindedir. Artrit orta derecede ağrılıdır ve genellikle erozyona neden olmaz. Bununla birlikte, bazen SLE’li hastalarda romatoid artrite (RA) benzer şekilde deforme edici eroziv bir artrit de gelişebilir.²² SLE’de nadiren inflamatuvar kas hastalığı (miyozit ile birliktelik görülebilir; steroid tedavisi sonrası da bazen miyopati görülebilir. Tetik noktalarda ağrı ile karakterize fibromiyalji de SLE’ye sıklıkla eşlik edebilir ve hastalarda gözlenen yorgunluk ile depresyona katkıda bulunabilir.²⁰

2.1.5.2. Cilt Tutulumu

SLE hastalarında cilt tutulumu hastaların yaklaşık %70’inde gözlenir.²³ SLE’de görülen cilt lezyonları, histolojik olarak lupus spesifik ve lupus spesifik olmayan bulgular olarak ikiye ayrılır. Lupus spesifik olmayan lezyonlara örnek olarak ürtiker, raynaud fenomeni, romatoid nodüller, eritem, livedo retikularis, sklerodaktili, skar bırakmayan alopesi, bacak ülserleri, eritema multiforme gösterilebilir.²⁴

Lupus spesifik lezyonların histopatolojisinde epidermal atrofi, epidermal bazal hücre tabakasının dejenerasyonu, dermo-epidermal bileşkede, perifoliküler alanlarda ve perivasküler alanlarda mononükleer hücre infiltratlar, hiperkeratoz, melanin pigment artışı ve bazal membran kalınlaşması saptanır.^{24,25} Lupus spesifik cilt lezyonları, akut, subakut ve kronik kutanöz lupus olmak üzere 3 alt tipte incelenir.

Akut kutanöz lupus, SLE hastalarının %30-50’sinde görülen yaygın ya da lokalize ve eritemli lezyonları içermektedir. SLE hastalarının %30-70’inde görülen malar raş bu gruba örnek verilebilir.^{24,26} Malar raş burun sırtını ve yanakları içeren, tipik olarak nazolabial sulkusu tutmayan, skar bırakmayan, genellikle güneşe maruziyet sonrası ortaya çıkan eritemli kelebek tarzındaki bir lezyondur.²⁷

Subakut kutanöz lezyonlar anti-Ro antikorlarıyla birliktelik gösteren skar bırakmayan,

yaygın, fotosensitif, papüloskuamoz veya anüler deri lezyonlarıdır.²⁸ Boyun, omuzlar, üst gövde ve ellerin ekstansör yüzlerinde görülür.²⁹

Kronik kutanöz lupus, SLE hastalarının %15-20'sinde görülür; kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sıktır.³⁰ Kutanöz lupusun en yaygın formu diskoid lupus eritematozusdur (DLE).²⁴ DLE eritemli, ciltten kabarık ve iyileşirken skar bırakan lezyonlar ile karakterizedir. En sık görülen yerler yüz, boyun ve saçlı deridir.³¹

2.1.5.3. Böbrek Tutulumu

SLE hastalarında böbrek tutulumu %50'ye varan oranlarda görülmekte olup morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Hastaların yaklaşık %10'unda son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir.³²

Lupus nefritinde (LN) glomerüllerde böbrek interstiyumunu da içeren immün komplekslerin birikimine bağlı inflamatuvar bir yanıt başlar.²⁸ LN'li hastalarda en sık görülen bulgular piyüri, proteinüri, hematüri, kreatin artışı ve hipertansiyondur.³³ Böbrek tutulumu sessiz de seyredebileceğinden kontrollerde her hastada tam idrar testi bakılmalıdır. Klinik ya da laboratuvar bulgularında LN düşündürecek bir bulgu olduğunda böbrek biyopsisi önerilmektedir. Biyopsi tanıyı kesinleştirme, hastalık aktivite şiddetini belirleme ve uygun tedavi planını belirleme açısından önemlidir.³⁴

LN sınıflandırması histopatolojiye göre yapılır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından düzenlenen sınıflama lezyonları daha iyi tanımlamak ve sınıflandırmak amacı ile 2003 yılında Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği tarafından revize edildi (Tablo 1).³⁵

Sınıf I ve sınıf II LN'nin prognozu iyi iken en sık görülen tip olan sınıf IV LN en kötü prognoza sahiptir.²⁰

2.1.5.1. Hematolojik Tutulum

SLE hastalarında oldukça sık görülen bir tutulumdur. Anemi en yaygın görülen hematolojik bulgudur ve farklı nedenlerle görülebilir (Tablo 2). En sık nedenleri demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi ve otoimmün hemolitik anemidir. Otoimmün hemolitik anemi (OHA), SLE hastalarının yaklaşık %10'unda görülmektedir. OHA'lı hastalarda hemoliz bulguları olarak yüksek retikülosit sayısı, LDH yüksekliği, indirekt bilirubin yüksekliği, haptoglobulin düşüklüğü ve pozitif direkt coombs testi mevcuttur.^{36,37}

Tablo 1: Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği 2003 Lupus Nefriti Sınıflaması³⁵

Sınıf I	Minimal Mezengiyal Lupus Nefriti
	Işık mikroskopisi ile glomerüller normal, ancak immüno Floresan ile mezengiyal immün depozitler
Sınıf II	Mezengiyal Proliferatif Lupus Nefriti
	Işık mikroskopunda mezengiyal matrikste genişleme, mezengiyal hiperselülerite ve immün depozitler
	Birkaç izole edilmiş subepitelyal veya subendotelyal depozitler, immüno Floresan veya elektron mikroskopu ile görülebilir, ancak ışık mikroskopu ile görülmeyebilir.
Sınıf III	Fokal Proliferatif Lupus Nefriti
	Glomerüllerin <%50'si etkilenmiştir. Aktif ya da inaktif, fokal, segmental ya da global endokapiller ya da ekstrakapiller glomerülonefrit. Tipik olarak fokal subendotelyal immün depozitler vardır, mezengiyal değişiklikler eşlik edebilir ya da etmeyebilir.
Sınıf III (A)	Aktif lezyonlar: fokal proliferatif lupus nefriti
Sınıf III (A/C)	Aktif ve kronik lezyonlar: fokal proliferatif ve sklerozan lupus nefriti
Sınıf III (C)	Glomerüler skarlı kronik inaktif lezyonlar: fokal sklerozan lupus nefriti
Sınıf IV	Diffüz Lupus Nefriti
	Glomerüllerin ≥%50'si etkilenmiştir. Aktif ya da inaktif, diffüz, segmental ya da global endokapiller ya da ekstrakapiller glomerülonefrit. Tipik olarak diffüz subendotelyal immün depozitler vardır, mezengiyal değişiklikler eşlik edebilir ya da etmeyebilir.
Sınıf IV-S (A)	Aktif lezyonlar: diffüz segmental proliferatif lupus nefriti
Sınıf IV-G (A)	Aktif lezyonlar: diffüz global proliferatif lupus nefriti
Sınıf IV-S (A/C)	Aktif ve kronik lezyonlar: diffüz segmental proliferatif ve sklerozan lupus nefriti
Sınıf IV-G (A/C)	Aktif ve kronik lezyonlar: diffüz global proliferatif ve sklerozan lupus nefriti
Sınıf IV-S (C)	Skarlı kronik inaktif lezyonlar: diffüz segmental sklerozan lupus nefriti
Sınıf IV-G (C)	Skarlı kronik inaktif lezyonlar: diffüz global sklerozan lupus nefriti
Sınıf V	Membranöz lupus nefriti
	Global ya da segmental subepitelyal immün depozitler ya da immün depozitlere ait sekel vardır. Mezengiyal değişiklikler eşlik edebilir ya da etmeyebilir
Sınıf VI	İleri Skleroze Lupus Nefriti
	Glomerüllerin ≥%90'ı global sklerozedir.

Lökopeni (lökosit sayısı <4000/ mm³) ve lenfopeni (lenfosit sayısı <1500/mm³) SLE'de sıklıkla görülen hematolojik bulgulardandır. Lenfopeni özellikle SLE hastalarının %20-75'inde hastalık aktif olduğu dönemde bildirilmiştir.³⁸ Lökopeni, hastalığın hem sınıflandırma kriterlerinde hem de hastalık aktivite indekslerinde yer almaktadır. Tanı anında hastalarda enfeksiyon tablosu ve immünsupresif ilaç kullanımını ekarte etmek gerekir.³⁶

Tablo 2: SLE hastalarında aneminin ana nedenleri ³⁷

Kronik hastalık anemisi
Demir eksikliği anemisi Kan kaybı (Menoraji, gastrointestinal hemoraji) Beslenmede yetersizlik
Otoimmün hemolitik anemi
Mikroanjiopatik hemolitik anemi
Hipoplastik anemi
Diğer sebepler (B12 eksikliği, folat eksikliği, pernisiyöz anemi, pansitopeni)

SLE hastalarının %10-25’inde trombositopeni görülmektedir ve trombosit sayısının $<100.000/\text{mm}^3$ olması trombositopeni olarak kabul edilmektedir. Trombositopeninin en sık nedeni immün aracılı trombosit yıkımıdır. Trombositopeniye bağlı hastalarda peteşi ve purpura gelişebilir. SLE’de idiyopatik trombositopenik purpura (ITP) başlangıç bulgusu olabilir ve yıllar içerisinde diğer bulgular eklenebilir.⁷

2.1.5.2. Nöropsikiyatrik Tutulum

SLE’de periferik ve santral sinir sistemini etkileyebilen geniş bir yelpazede nörolojik ve psikiyatrik klinik bulgular tanımlanmıştır. Tanı koymasına güç olan bu tablonun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Nöropsikiyatrik tutulum prevalansı %14-80 arasında değişmektedir.^{28,39} Nöropsikiyatrik tutulum için kesin tanı koyduracak bir test ya da biyobelirteç yoktur; bu sebeple anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme tetkiklerinden yararlanılır. Nöropsikiyatrik lupus bir ekartasyon tanısıdır. Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından SLE ilişkili 19 nöropsikiyatrik sendrom tanımlanmıştır (Tablo 3).⁴⁰

SLE’li hastalarının nörolojik değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmakta olup altın standart görüntüleme olarak kabul edilir; ancak nöropsikiyatrik lupus tanılı hastaların %50’sinde MRG’de patoloji saptanmamaktadır.⁴¹

Baş ağrısı, SLE hastalarında yaygın görülen nörolojik bulgudur. SLE hastalarında daha çok migren tipi baş ağrısı görülmektedir. Epilepsi, lupus hastalarının %12-22’sinde görülür ve artmış morbidite ve mortalite oranlarının önemli nedenlerdendir.⁴²

Tablo 3: ACR'ye Göre Nöropsikiyatrik Sendromlar⁴⁰

	Santral Sinir Sistemi	Periferik Sinir Sistemi
Nörolojik Sendromlar	Baş ağrısı Nöbet bozuklukları Aseptik menenjit Myelopati Serebrovasküler olay Demiyelizan sendrom Hareket bozuklukları	Guillain-Barre Otonom bozukluk Kranial nöropati Mononöropati(single/multipleks) Myastenia Gravis Polinöropati Pleksopati
Psikiyatrik Sendromlar	Akut konfüzyon Psikoz Anksiyete bozukluğu Duygudurum bozukluğu Kognitif disfonksiyon	

2.1.5.3. Pulmoner Tutulum

Pulmoner tutulum SLE hastalarında %20-90 oranında görülebilmektedir.⁴³ Otopsi serilerinde plevral tutulum %93'e varan oranlarda gösterilmiştir. SLE gelişimi kadınlarda 9 kat daha fazla görülmesine rağmen erkeklerde akciğer tutulumu daha yaygındır.⁴⁴ Akciğer parankim tutulumu (akut pnömoni, interstiyel akciğer hastalığı vs.), plevra tutulumu (plörezi vs.), pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon şeklinde pulmoner tutulumlar olabilmektedir (Tablo 4). Ayrıca tedavide kullanılan immüsupresif ajanlar akciğer enfeksiyonu riskini artırmaktadır. SLE'de pulmoner tutulumlar asemptomatikten yaşamı tehdit edici hastalıklara kadar değişkenlik gösterebilir. Pulmoner tutulumda en sık görülen semptomlar öksürük, göğüs ağrısı ve dispnedir.⁴³⁻⁴⁶

Tablo 4: SLE pulmoner tutulumu⁴⁶

Plevral tutulum	Plörezi Plevral efüzyon
Parankim hastalığı	Akut lupus pnömonisi Akut respiratuar distres sendromu Diffüz alveolar hemoraji Kronik interstiyel pnömoni Küçülen akciğer sendromu
Vasküler tutulum	Akut reversibl hipoksemi Pulmoner emboli Pulmoner arteriyel hipertansiyon
Hava yolu hastalığı	Obstrüktif akciğer hastalığı Üst solunum yolu hastalığı

2.1.5.4. Kardiyovasküler Tutulum

SLE hastalarında kardiyovasküler tutulum; kapak hastalıkları, koroner arter hastalığı (KAH), miyokardiyal disfonksiyon, perikardiyal hastalık olarak gruplandırılabilir.⁴⁷

Perikardit en sık görülen kardiyak tutulumdur ve asemptomatik olabilir. Perikardiyal efüzyon çoğunlukla az miktardadır ve hemodinamik bozukluğa yol açmaz.³¹ Yaklaşık %25’inde semptomatik perikardit gelişebilir ve substernal pozisyonel ağrı, taşikardi, nefes darlığı görülür.⁴⁸ Tedavide kullanılan kolşisin, nonsteroid antiinflatuar ilaçlara (NSAİİ) iyi yanıt verir. Kardiyak tamponad nadiren görülür. Tedavisinde yüksek doz kortikosteroid tedavisi verilebilir ve perikardiyosentez gerekebilir.⁴⁹

SLE hastalarının yaklaşık %50’sinde kapak tutulumu tespit edilmiş olup en sık vejetasyonlar (%43) ve kapak kalınlaşması (%51) görülür. En sık mitral kapak tutulumu görülür.²⁸ Libman-Sacks endokarditi SLE’nin en karakteristik valvülopatisidir ve non-bakteriyeldir.⁵⁰

SLE’de kardiyomiyopati miyokardite ve KAH’a sekonder görülebilir. Etiyolojide hastalık aktivitesi, bozulmuş kontraktilite, hipertansiyon, eşzamanlı enfeksiyonlar, üremi, tromboz gibi faktörler yer almaktadır.^{48,51}

KAH’ın SLE morbidite ve mortalitesinde önemli bir rolü vardır.⁵² SLE hastalarında KAH prevalansı %6-10 arasındadır. SLE’li kadınlarda KAH gelişme riski genel popülasyona oranla 5-8 kat, KAH’a bağlı mortalite oranı da 9 kat artmıştır.^{52,53}

2.1.5.5. Gastrointestinal Tutulum

SLE’de gastrointestinal sistem tutulumu özofagus hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, mezenterik vaskülit, protein kaybettiren enteropati, pankreatit, peritonit ve karaciğer hastalıkları olarak görülebilir. En sık görülen semptomlar, iştahsızlık, mide bulantısı ve kusmadır. Gastrointestinal sistem tutulum olmadan da SLE hastalarının yaklaşık yarısında gastrointestinal sisteme ait semptomlar görülebilir.⁵⁴

2.1.5.6. Göz Tutulumu

Göz tutulum aktif SLE’li hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir. En sık lupus retinopatisi, episklerit/sklerit, keratokonjunktivitis sikka görülmektedir. Retina, SLE hastalarında sık tutulum görülen bölgedir. Lupus hastalığında intraretinal hemorajiler, retinada pamuk atılmış tarzda eksudalar görülebilmektedir. Tedavide kullanılan

glukokortikoidlere bağı katarakt, glokom ve oküler hipertansiyon gelişimi görülebilmektedir.⁵⁵

2.1.6. Tanı ve Sınıflandırma

SLE sınıflandırma kriterleri, ACR tarafından ilk defa 1971’de ortaya konulmuş, 1982 ve 1997 yıllarında revize edilmiştir.⁵⁶ Ancak bu kriterlerin erken tanı koymadaki yetersizliği nedeniyle 2012’de Uluslararası Sistemik Lupus İş Birliği Klinikleri (SLICC) tarafından tekrar revize edilmiştir. En az 4 kriter (en az biri laboratuvar, biri klinik olmalı) bulunması ya da biyopsi ile LN tanısı alanlarda ANA veya anti-dsDNA antikorlarından birinin pozitifliği tanı için yeterli kabul edilmiştir.⁵⁷ Yapılan çalışmalar sonucunda SLICC kriterlerinin ACR-97 kriterlerine göre erken evre ve hafif seyirli hastalarda daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (Tablo 5).^{58,59}

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

Hastaların başvurularında sistem sorgulaması ve ayrıntılı fizik muayene sonrası istenecek başlıca tetkikler eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tam kan sayımı, kreatinin klirensi, C-reaktif protein (CRP), tam idrar tahlili ve 24 saatlik idrarda protein olmalıdır.⁶⁰

SLE’de aktif klinik bulgu olduğunda CRP genellikle yükselmez. CRP yüksekliği bakteriyel enfeksiyon kaynaklı olabileceği gibi aktif artrit, miyozit veya seroziti olan hastalarda da görülebilir. ESH ise aktif hastalıkta artar. ESH’deki artış serum proteinleri ya da eritrositlerdeki değişikliklerden de kaynaklanabilmektedir.⁶⁰

Anemi, SLE hastalarında sık görülür. SLE tanılı hastada anemi, retikülositoz, haptoglobulin düşüklüğü, indirekt bilirubin ve LDH yüksekliği ve direkt coombs pozitifliğinde OHA akla gelmelidir.³⁶ Ferritin, akut faz reaktanı olması sebebiyle aktif SLE hastalarında yükselebilmektedir.⁶⁰ SLE hastalarında lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni de sıklıkla görülebilmektedir. Lökopeni derecesi hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilmektedir.⁶¹

Serum kreatin yüksekliği, 24 saatlik idrar veya spot idrarda proteinüri ya da hematüri saptanması durumunda hastalar LN açısından değerlendirilmelidir.

ANA pozitifliği, SLE’nin immünolojik tanısında ilk adımdır. Hastaların %98’inde pozitifdir.⁶² Anti-dsDNA ile anti-Sm antikorları SLE’ye özgüdür ve SLE’de tanı kriterleri arasında da yer alırlar.⁶³ Anti-dsDNA’nın SLE hastalarında özellikle LN başta olmak üzere çok sayıda organ hasarına katkısı olmaktadır. Ayrıca serumda anti-dsDNA antikor

düzeyleri hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermektedir.⁶⁴

Tablo 5: Yıllar içinde değişen SLE tanı kriterleri⁵⁹

	1982 ACR	1997 ACR	2012 SLICC	2019 EULAR*
Cilt bulguları	Malar raş Diskoid raş Fotosensitivite Oral ülser	Malar raş Diskoid raş Fotosensitivite Oral ülser	AKLE/SKLE KKLE Oral ülser Skarsız alopesi	AKLE SKLE ya da DLE Oral ülser Skarsız alopesi
Eklem	Non eroziv artrit	Non eroziv artrit	Sinovit	Sinovit ve ≥ 30 dk sabah tutukluğu
Serozit	Serozit: plevrit, perikardit	Serozit: plevral frotman, plevral efüzyon bulgusu, perikardit, EKG bulgusu	Serozit: plevrit, frotman, plevral sıvı bulgusu, perikardit, perikardiyal efüzyon EKG bulgusu	Görüntüleme yöntemi ile (USG, BT, X-ray, MRG) tespit edilmiş plevral ya da perikardiyal efüzyon
Böbrek tutulumu	Proteinüri Hücrel silendirler	Proteinüri Hücrel silendirler	İdrar protein/kreatinin oranı $>0,5$ gr/24saat Eritrosit silendirleri	Proteinüri Böbrek biyopsisi sınıf II ya da V lupus nefriti, Böbrek biyopsisi sınıf III ya da IV lupus nefriti
Hematolojik tutulum	Hemolitik anemi Lökopeni Trombositopeni	Hemolitik anemi Retikülositoz Lökopeni Lenfopeni Trombositopeni	Hemolitik anemi Lökopeni Lenfopeni Trombositopeni	Hemolitik anemi Lökopeni Trombositopeni
Nörolojik tutulum	Nöbet ya da psikoz	Nöbet ya da psikoz	Nöbet, psikoz, mononöritis multiplex, myelit, periferik ya da santral miyopati,	Deliryum Psikoz Nöbet
İmmünolojik bulgu	ANA pozitifliği Anti-dsDNA Anti-Sm pozitifliği	ANA pozitifliği Anti-dsDNA Anti-Sm Anti-fosfolipid antikor pozitifliği	ANA pozitifliği Anti-dsDNA pozitifliği Anti-Sm pozitifliği Anti-fosfolipid antikor pozitifliği Düşük kompleman Direkt Coombs pozitifliği	ANA pozitifliği Anti-dsDNA pozitifliği Anti-Sm pozitifliği Anti-fosfolipid antikor pozitifliği Düşük kompleman
Tanı	≥ 4 kriter	≥ 4 kriter	≥ 4 kriter (en az biri klinik ve biri immünolojik olmalı)	ANA pozitifliği ve diğer kriterlerden ≥ 10 puan almak

ACR: Amerikan Romatoloji Birliği, SLICC: Uluslararası Sistemik Lupus İş Birliği Klinikleri, DLE: Diskoid lupus eritematozus, AKLE: Akut kutanöz lupus eritematozus, SKLE: Subakut kutanöz lupus eritematozus, KKLE: Kronik kutanöz lupus eritematozus, ANA: Anti nükleer antijen, Anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA, Anti-Sm: Anti-Smith, EKG: Elektrokardiyogram, USG: Ultrason, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans

*EULAR 2019 ateş semptomunu da SLE tanı kriteri olarak kabul etmiştir.

Kompleman düşüklüğü SLICC kriterlerinin bir parçasıdır ve kompleman da hastalık aktivitesi hakkında bilgi verir.⁶⁰ Anti-dsDNA pozitifliği ve kompleman düşüklüğü varlığında LN açısından yakın takip gerekmektedir. Antifosfolipid antikorları anti-kardiyolipin antikorları, beta-2-glikoprotein 1 antikorları ve lupus antikoagülanını içerir. Antifosfolipid antikorları pozitif olan kadınlar gebelikte komplikasyonlar açısından yüksek risklidirler.⁶⁵

2.1.8. Tedavi

Hastanın kliniğine, hastalık aktivite durumuna, organ tutulumuna, eşlik eden hastalıklara ve ilaç yan etkilerine göre değerlendirme yapılarak hastaya özgü bir tedavi planlanmalıdır. Tedavide amaç hastalık ilişkili bulguların ortadan kaldırılması, hasarın önlenmesi, ilaç yan etkilerinin minimumda olması ve yaşam kalitesinin artırılması olmalıdır.³¹

2.1.8.1. Koruyucu Önlemler ve Konservatif Yaklaşım

Ultraviole (UVA ve UVB) ışık SLE ilişkili cilt lezyonlarının gelişmesine ya da mevcut lezyonların kötüleşmesine neden olabilir.⁶⁶ Bu nedenle hastaların doğrudan güneş ışınlarından ve diğer UV kaynaklarından kaçınması gerekir. Tüm hastalara UVA ve UVB'yi engelleyen 30 SPF ve üzerinde güneş koruyucuları kullanmaları önerilmektedir. Hastalarda D vitamini düzeyleri periyodik olarak ölçülmeli ve düşüklüğünde replasman yapılmalıdır.⁶⁷ SLE hastalarında normal popülasyona göre aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski artmıştır.⁶⁸ Bu nedenle sigaranın bırakılması önerilmelidir. SLE hastalarına önerilen özel bir diyet yoktur, tüm topluma önerildiği gibi sağlıklı diyet programı ve egzersiz önerilmelidir.

2.1.8.2. Farmakolojik Tedaviler

SLE tedavisinde pek çok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. NSAİİ, glukokortikoidler, hidroksiklorokin, siklofosfamid, azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, siklosporin, leflunomid, takrolimus, biyolojik ajanlar ve intravenöz immünglobulinler (İVİG) farmakolojik tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.⁶⁹

Nonsteroid Antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ): SLE hastalarında baş ağrısı, artralji, artrit, serozit gibi semptomların kontrolünde NSAİİ'ler kullanılmaktadır. Gebelikte

kullanımı önerilmemektedir.⁷⁰ Risk faktörleri bulunan kişilerde NSAİİ'lere bağlı olarak akut böbrek yetmezliği gelişme riski mevcut olduğundan dikkatli kullanılması önerilmektedir. NSAİİ'ler ile alerjik reaksiyonlar ve hepatotoksisite gibi yan etkiler de görülebilmektedir. NSAİİ ile ilişkili aseptik menenjit olguları nadir olmakla birlikte SLE hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir.⁷⁰

Kortikosteroidler: SLE'de akut alevlenmelerde tercih edilen, inflamasyonu azaltmak için en etkili tedavilerden biridir. Özellikle majör organ tutulumunda hayat kurtarıcı olabilirler. Oral steroid tedavisi organ tutulumu ve hastalık aktivitesine göre düşük, orta ve yüksek doz olarak kullanılabilir.⁷¹ Ancak uzun süreli steroid kullanımı ciddi yan etkilere sebebiyet verebilir. Kronik idame tedavisinde mümkünse kesilmelidir. İmmünomodülatör ajanların başlatılması, steroid tedavisinin azaltılmasını/kesilmesini hızlandırabilir.⁷²

Antimalaryal İlaçlar: Antimalaryal ilaç tedavisi, tüm SLE hastalarına kontrendike olmadıkça tutulum tipinden ve hastalık aktivitesinden bağımsız olarak önerilmektedir.³⁴ Hidroksiklorokin hastalık atak sıklığını azalttığı ve organ hasarını önlediği gibi, trombotik olayları ve kardiyovasküler riski de azaltmaktadır.⁷³ En önemli yan etkilerden biri uzun dönem hidroksiklorokin kullanımında doz bağımlı olarak retinal toksisite gelişme riskidir. Amerikan Oftalmoloji Akademisi hastalara tedavi öncesinde ve 5 yıldan sonra yılda bir olacak şekilde görme alanı muayenesi önermektedir.⁷⁴

İmmüsupresif İlaçlar: Metotreksat DNA sentezini ve onarımını engelleyen bir folat antimetabolitidir.⁷⁵ Düşük doz prednizon ve hidroksiklorokin ile semptom kontrolü sağlanamayan eklem ve/veya cilt tutulumunda metotreksatın etkili olduğu gösterilmiştir.⁷⁶ Metotreksatın yan etkilerinden birkaçı hepatotoksisite, gastrointestinal intolerans ve kemik iliği supresyonudur.

Azatioprin, bir pürin antimetabolitidir. Genellikle SLE'de sık kullanılan immüsupresif ajandır. LN ve nörolojik tutulumu olan SLE hastalarında indüksiyon ve idame tedavisi için kullanılabilir. Azatioprinin en sık yan etkisi gastrointestinal intoleranstır. Gebelikte kullanılabilir.⁷⁷

Mikofenolat mofetil (MMF), inozin monofosfat dehidrogenaz enziminin inhibitörüdür; B ve T lenfositler üzerine sitotoksik etki eder. Özellikle LN'de otoimmünitinin ve inflamasyonun kontrolü için tedavi rejimlerine bakıldığında, mikofenolat mofetil tercih edilmektedir.⁷⁸ Yapılan bir çalışmada ekstrarenal tutulumu olan SLE hastalarında remisyon sağlama ve alevlenmeleri azaltmada, MMF'nin azatioprinden daha üstün olduğu

görülmüştür. MMF'nin yan etkileri gastrointestinal intolerans, anemi ve hepatotoksisitedir. Gebelikte kullanımı kontraendikedir.⁷⁹

Siklofosfamid, DNA'yı çapraz bağlayan, aktif lenfositlerin ölümüne neden olan alkilleyici bir ajandır.⁸⁰ Ağır organ tutulumu ile seyreden SLE hastalarında (özellikle böbrek tutulumu, kardiyopulmoner tutulum, nöropsikiyatrik tutulum) altın standart tedavidir.⁸¹ Siklofosfamidin yan etkileri bulantı-kusma, alopesi, miyelosupresyon, ve hemorajik sistittir. Ayrıca gonadotoksik etkileri sebebiyle doğurgan yaştaki kadın ve erkeklerde kullanımına dikkat edilmelidir.⁸²

Siklosporin, bir kalsinörin inhibitörüdür. Böbrek tutulumu olan hastalarda etkili olduğu görülmüştür. Siklosporinin yan etkileri hipertansiyon, nefrotoksisite, gingival hipertrofi, hipertrikoz ve tremordur.⁸³ Diğer bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimus LN'de ve hematolojik tutulumda etkili bir seçenektir.⁸⁴

Biyolojik ajanlar: Belimumab, B-lenfosit stimülasyonu yapan ve sitokinleri inhibe eden monoklonal bir antikordur. Belimumab, sık hastalık alevlenmesi durumunda birinci basamak tedavilere tam yanıt alınamamasında ve ekstrarenal SLE tutulumlarında endikedir.³⁴ Faz III çalışmalarında, özellikle de muskuloskeletal ve mukokutanöz hafif-orta şiddetli SLE hastalığı olanlarda etkinliği gösterilmiştir.⁸⁵ Yapılan çalışmaların olumsuz sonuçlarına rağmen rituksimab LN veya hematolojik, nöropsikiyatrik hastalığı olan hastalarda, diğer immünsupresif ilaçlara ve belimumab'a dirençli ya da bu ilaçların kontrendike olduğu olgularda kullanılmaktadır.³⁴

İVİG: SLE'ye bağlı trombositopeni ve hemolitik anemi tedavisinde, tedaviye dirençli sınıf III, IV, V LN'de İVİG kullanılabilir. İVİG'in diğer tedavilere oranla yan etkisi daha azdır ve gebelerde güvenle kullanılabilir.⁸⁶

2.2. TİROİD DİSFONKSİYONU VE OTOİMMÜN TİROİD HASTALIKLARI

2.2.1. Tiroid Disfonksiyonu

Tiroid bezi, boynun ön yüzünde yerleşmiş isthmus ile birbirine bağlanan iki lobdan oluşan endokrin bir bezdir. İnsan vücudunda en çok kanlanan organlardan biridir. Ortalama 15-20 gram ağırlığındadır. Ağırlığı cinsiyet, vücut ağırlığı, yaş, bezin işlevi, hormonal durum ve iyot alımına göre farklılıklar gösterebilir.⁸⁷

Tiroid hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılan başlıca testler tiroid stimulan hormon (TSH), serbest triiodotironin (sT3) ve serbest tiroksindir (sT4). T4 ve T3'ün salgılanması, TSH tarafından indüklenir. TSH regülasyonu ise tiroid hormonları tarafından negatif feedback ile olmaktadır.⁸⁸ Tiroid bezinin normal düzeyden az ya da fazla hormon salgılaması, tiroid disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Serum TSH ölçümü, primer tiroid disfonksiyonunu araştırmada ilk bakılacak testtir. Referans aralığı 0,4-4,0 mIU/L'dir.⁸⁹

2.2.1.1. Subklinik Hipotiroidi

TSH serum seviyesinin yüksek, sT3, sT4'ün normal sınırlarda olduğu ve aşikar hipotiroidi kliniğinin olmadığı durumdur.⁹⁰ En sık görülen tiroid disfonksiyonudur.⁹¹ Yapılan çalışmalarda subklinik hipotiroidinin prevalansı %4-15 arasında değişmektedir. Prevalans yaşla beraber artar ve erkeklere oranla kadınlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır.⁹⁰

TSH yüksekliği (TSH>4-5 mIU/L) ve normal sT4 saptanmasıyla subklinik hipotiroidi tanısı konur. Ancak saptanan subklinik hipotiroidilerde TSH yüksekliklerinin bir kısmı zamanla düzelebildiğinden 1-3 ay içinde tekrarlanarak teyit edilmesi gerekir. Gebelerde ve gebelik istemi olanlarda teyit için bu sürenin beklenmesi gerekmez tedavi planlanabilir. Tedavi kararı için tiroid otoantikör düzeyleri ölçümü ve tiroid ultrasonografisi (USG) yapılması önerilmektedir.⁹²

Prospektif çalışmalarda, subklinik hipotiroidi tanılı hastaların takiplerde aşikar hipotiroidi tablosuna ilerleme insidansının %33-55 arasında değiştiği saptanmıştır. Kronik otoimmün tiroiditte, radyoaktif iyot tedavisi almış hastalarda ya da eksternal radyoterapi alanlarda aşikar hipotiroidiye ilerleme daha sıktır.⁹⁰

Subklinik hipotiroidi tanısı konulan hastalarda hipotiroidiye bağlanabilecek semptomlar varsa tedavi verilmesi önerilmektedir. Tedavide levotiroksin (LT4) kullanılmaktadır. TSH düzeyi, yaş ve komorbid hastalıklar göz önünde bulundurularak ilacın dozu ayarlanabilir. Genellikle LT4 25-75 mcg/gün dozlarında yeterli olmaktadır.

2.2.1.2. Aşık Hipotiroidi

Hipotiroidi tiroid hormonu eksikliği ya da etkisizliği sonucu oluşan klinik bir tablodur.⁹² Toplumda en sık görülen endokrinolojik patolojidir. Hipotiroidizm her yaşta görülebilir ve kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. İngiltere’de yapılan bir çalışmada kadınlarda %7,5, erkeklerde %2,8 oranlarında TSH yüksekliği saptanmıştır.⁹³

Hipotiroidi primer, sekonder ve tersiyer hipotiroidi olmak üzere 3 alt grupta sınıflandırılmaktadır. Sekonder ve tersiyer hipotiroidi, santral hipotiroidi olarak da tanımlanmaktadır. Primer hipotiroidide tiroid bezinin yetersizliğinden kaynaklı hipotiroidi gelişir. Bu hastalarda T4 ve T3’ün salınımı azaldığı için TSH salınımında kompensatuar bir artış meydana gelir. Laboratuvarında yüksek TSH ve düşük sT4 düzeyleriyle karakterizedir.⁹⁴

Hipotiroidizmin en sık görülen sebebi iyot eksikliğidir. İyot eksikliğinin olmadığı bölgelerde ise en sık neden Hashimoto tiroiditidir.⁹⁵

Sık karşılaşılan semptomlar; yorgunluk, kilo artışı, cilt kuruluğu, kabızlık, depresyon, mental yeteneklerde azalma, menstrüel düzensizlikler, kas krampları, saç dökülmesidir. Fizik muayenede palpabl tiroid bezi, bradikardi, ödem, kuru ve kırılğan saç, derin tendon reflekslerinde azalma gözlenebilir.⁹⁶

Hipotiroidide tedavi tiroid hormon replasmanıdır. Serum TSH değerleri normal sınırlara gelene kadar 4-6 haftalık aralıklarla TSH kontrolü yapılmalıdır. TSH normal düzeye geldiğinde 6-12 aylık takipler yeterlidir. LT4’ün dozu yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığına göre değişiklik gösterebilmektedir.⁹⁶

2.2.1.3. Subklinik Hipertiroidi

Serum TSH seviyesinin düşük (<0.5 mIU/L), sT4 ve sT3 seviyelerinin normal sınırlarda olması ile karakterizedir. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Subklinik hipertiroidi prevalansı yapılan çalışmalarda %2-16 arasında bulunmuştur. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür.⁹⁷

Subklinik hipertiroidi sebepleri aşık hipertiroidi ile benzerdir. Ekzojen sebep olarak

LT4 preparat kullanımı sık görülen sebeplerden birisidir. Subklinik hipertiroidi tanısı alan hastaların yaklaşık %40-60'ında TSH normal değerlere geldiğinden tiroid hormonlarının takibi önerilmektedir.⁹⁸ Ancak yaşlı hastalarda atriyal fibrilasyon (AF) riski ve postmenapozal kadınlarda osteoporoz riski nedeniyle bekletilmeden tedavi edilmelidir.⁹⁹

TSH <0.1 mIU/L olan hastalarda 60 yaş üstü olması, AF veya AF riski, kanıtlanmış osteoporoz veya osteopenisi olması durumlarından en az birinin varlığında tedavi verilmesi önerilmektedir. TSH değeri 0.1<TSH<0,5 mIU/L olan hastalarda 3–6 aylık periyodlar ile takip önerilmektedir. Subklinik hipertiroidi tanısı alan hastalarda iyot alımının kısıtlanması gerekmektedir.¹⁰⁰

2.2.1.4. Aşikar Hipertiroidi

Hipertiroidi, tiroid bezinde hormon sentezinin artması sonucu metabolizma hızında ve sempatik sistem aktivitesindeki artış nedeniyle ortaya çıkan klinik tablodur. Düşük serum TSH düzeyi (<0.5 mIU/L), yüksek sT4 ve sT3 ile karakterizedir.¹⁰¹ Hipertiroidi prevalansı toplumda yapılan çalışmalarda, kadınlarda %2 erkeklerde %0,2 olduğu görülmüştür. Vakaların %15'inin altmış yaş üstü hastalar olduğu gözlenmiştir.¹⁰²

Hipertiroidinin en sık nedenleri arasında Graves hastalığı, toksik adenomlar ve toksik multinodüler guatr yer almaktadır. Gebelik, tiroidit tabloları ve ilaç ilişkili tiroid fonksiyon bozuklukları da hipertiroidiye sebep olabilmektedir.¹⁰³

Klinik bulgular arasında halsizlik, sinirlilik, terleme, çarpıntı, kilo kaybı, iştah artışı, sıcağa tahammülsüzlük, nefes darlığı, oligomenore ve diyare gibi bulgular vardır.¹⁰⁴ Laboratuvar istemi olarak öncelikle TSH, sT4 bakılmalıdır. Hipertiroidi tanısı konulmasının ardından etiyolojiye yönelik tetkikler yapılmalıdır. TSH reseptör antikoru (TRAb) Graves düşünülen durumlarda bakılmalıdır. Ekzojen tiroid hormon alımı kaynaklı gelişen hipertiroidiyi dışlamak için tiroglobulin düzeylerine bakılabilir. Etiyolojinin araştırılmasında en önemli tetkik tiroid sintigrafisidir. Tiroid sintigrafisinde Graves hastalığında diffüz tutulum, toksik adenomda tek nodülde, toksik multinodüler guatrdan birden fazla nodülde artmış iyot uptake'i görülür.⁹⁵

Hipertiroidi tedavisinin amacı hastada en uygun şekilde ötiroidi tablosunu sağlamak ve korumaktır. Tedavide antitiroid ilaçlar, radyoaktif iyot (RAİ) tedavisi ve cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Antitiroid ilaçlardan propiltiyourasil, metimazol ve karbimazol kullanılan başlıca ilaçlardır. Bu ilaçlar tiroid follikül hücrelerinde T4 ve T3 yapımını

engelleyerek etki etmektedir.¹⁰⁵

2.2.2. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

Tiroid disfonksiyonunun nedenlerinden biri olan otoimmün tiroid hastalıkları (OİTH) tiroid hastalıklarının %30'unu oluşturur. Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı tiroide özgü önemli iki otoimmün hastalıktır. OİTH genel popülasyonun %5'ini etkiler ve otoimmün hastalıklar arasında en yaygın görülen hastalıklardır.¹⁰⁶

2.2.2.1. Hashimoto Tiroiditi

Hashimoto tiroiditi dünyada iyodun yeterli olduğu bölgelerde hipotiroidinin en sık nedenidir.¹⁰⁷ Hakaru Hashimoto tarafından 1912 yılında lenfadenoid guatr olarak tanımlanmıştır.¹⁰⁸ Hashimoto tiroiditi, özellikle 30-50 yaşlarında, kadınlarda erkeklere oranla 7 kat daha fazla görülen genetik ve çevresel faktörlerin birleştiği zeminde gelişen OİTH formudur.¹⁰⁹ Toplumda insidansı %6-7 olarak bildirilmektedir. Hashimoto tiroiditi hastasının birinci derece akrabalarında hashimoto tiroiditi görülme riski %22-47'dir.¹¹⁰ Tiroid otoantikörleri varlığı açısından değerlendirildiğinde bu oran daha yüksek bulunmuştur.¹¹¹

Histopatolojisinde farklı derecelerde fokal veya diffüz lenfosit infiltrasyonu, plazma hücresi içeren mononükleer infiltrasyon, germinal merkezler içeren lenfosit agregatlar, folliküler epitelyum hasarı, epitelyal hücrelerde oksifilik değişimler, tiroid hasarı ve fibrozis yer almaktadır. Bundan dolayı klinik seyrinde asemptomatik klinikten hipotiroidi kliniğine, daha az sıklıkla hipertiroidik sürece, büyümüş glanddan atrofiye olmuş glanda değişkenlik gösterebilen geniş bir spektrum görülebilir.^{112,113}

Bu hastalarda subklinik veya aşık hipotiroidi görülebilir. Halsizlik, kilo alma, menstrüasyon düzensizlikleri, infertilite, ödem, cilt kuruluğu ve depresif semptomlar en belirgin şikayetlerdir.¹¹⁴

Hashimoto tiroiditinde, tiroid otoantikörleri [anti-tiroid peroksidaz (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin (Anti-TG)] yüksek titrede pozitif görülmektedir. Bu otoantikörlerin tiroid bezinde hücre harabiyetine neden olarak etki ettiği düşünülmektedir; ancak mekanizması henüz açıklanamamıştır. Öne sürülen mekanizmalardan biri her iki otoantikörün de doğal öldürücü hücrelere bağlanarak bu hücreleri tiroid bezine yönlendirmesi ve tiroid hücrelerinin tahrip edilmesidir.¹¹⁵

Anti-TPO antikör sıklığı %80-99, anti-TG pozitifliği %35-60 oranında bildirilmektedir.

TSH, sT4, sT3 düzeyleri hastalığın dönemine göre artmış, azalmış veya normal sınırlarda olabilir. 142 olgunun olduğu bir çalışmada olguların %54,2'sinde ötiroidi, %15,5'inde subklinik hipotiroidi, %25,4'ünde klinik hipotiroidi ve %4,9'unda tirotoksikoz rastlanmıştır.¹¹⁶

Tanıda USG oldukça önemlidir. USG'de tiroid bezi volümü artmıştır ve parankim görünümü heterojendir. Fibrozis yaygın veya bantlar şeklinde görülebilir ve psödonodüler (yalancı nodüler) görünümüne sebebiyet verebilir.⁹³

2.2.2.2. Graves Hastalığı

Graves hastalığı tiroid bezine spesifik otoimmün bir hastalıktır. Tirotoksikoz, diffüz guatr ve infiltratif oftalmopati ile karakterize hipertiroidizmin bilinen en sık sebebidir.¹¹⁷

Graves hastalığı popülasyonun %5'ini etkiler ve tüm hipertiroidi vakalarının %50-80'ini oluşturur. Genellikle orta yaşta ve kadın hastalarda erkeklere göre 6-7 kat daha sık görülmektedir.¹¹⁸

Artmış tiroid hormon düzeylerine bağlı, kilo kaybı, terleme, çarpıntı, nefes darlığı, sıcağa tahammülsüzlük gibi semptom ve bulgular çoğu hastada mevcuttur.¹¹⁹

Graves hastalığında laboratuvar testlerinde TSH düzeyi düşük, sT4 düzeyi yüksek beklenir. TRAb düzeyi Graves hastalığının tanısı ve tedavi yanıtının takibi için bakılmalıdır. Tiroid bezinin değerlendirilmesi için USG yapılmalıdır. Klinik tablosu olup USG'si normal olan hastalarda tanı amaçlı tiroid sintigrafisi çekilebilir.¹¹⁸

Graves hastalığında tedavi öncelikle semptomların kontrol altına alınmasına ve tiroid hormonu üretiminin azaltılmasına yöneliktir. Taşikardi, çarpıntı, terleme, sıcak intoleransı gibi semptomların tedavisi için beta blokör kontrendike değilse başlanmalıdır.¹¹⁹ Graves hastalığı için tedavi seçenekleri antitiroid ilaçlar, RAI ve tiroidektomidir. Her hastaya göre tedavi seçeneklerinin avantaj ve dezavantajları değerlendirilerek karar verilmelidir.¹²⁰

2.2.3. Kronik Hastalıklarda Tiroid Disfonksiyonu ve Otoimmün Tiroidit Sıklığı

Kronik otoimmün tiroiditli hastalarda, romatolojik hastalıklar, tip 1 ve 2 otoimmün poliglandular sendromlar, primer biliyer siroz, kronik aktif hepatit, otoimmün trombositopeni, dermatitis herpetiformis gibi sıklığı artmış birçok hastalık tanımlanmıştır.¹²¹

Kronik hastalıklarda tiroid hastalığı olmadan da tiroid fonksiyon testlerinde

değişiklikler bildirilmektedir. Bu değişiklikler akut hastalığı olanlarda da görülebilmekte olup çeşitli çalışmalarda bu durumun sitokin aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹²² Diyabetes mellitus (DM) tanılı hastalarda tiroid bozukluklarının prevalansının arttığı birkaç çalışmada gösterilmiştir. OİTH, Tip1 DM'li yetişkinlerin %17-30'unda görülür; bu hastalar hem Hashimoto tiroiditi hem de Graves hastalığı için yüksek risk altındadır.¹²³ Tip1 DM hastalarında genel popülasyona kıyasla daha erken yaşta tiroid disfonksiyonu oluşur. Yapılan bir çalışmada Tip1 DM'li çocukların %25'inde Hashimoto tiroiditi saptanmıştır.¹²⁴ Tiroid disfonksiyonu Tip2 DM hastalarında da genel popülasyona oranla daha yaygındır ve metabolik kontrolü olumsuz etkileyebilir. Bir çalışmada Avrupa ve Suudi Arabistan'da DM'li hastalarda tiroid hastalıklarının genel prevalansı %4-20 arasında bulunmuştur.¹²⁵ Bunun yanında hipotiroidizmi olan hastalarda DM riskinin arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.¹²⁶

Böbrek hastalığının OİTH ile ilişkisi birçok çalışmada bildirilmiştir. OİTH'de dolaşımda immünkompleksler sıklıkla saptanmakta olup yaklaşık hastaların %50'sinde bu immünokompleksler gösterilmiştir.¹²⁷ Yapılan bir çalışmada, tiroid otoantikorları pozitif olan hastaların, otoantikorları negatif olanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek idrar albümin atılım oranına sahip olduğu bildirilmiştir.¹²⁸

2.2.4. Romatolojik Hastalıklarda Tiroid Disfonksiyonu ve Otoimmün Tiroidit Sıklığı

Kas-iskelet sistemi fonksiyon ve yapısı bakımından endokrin sistemle ilişkilidir. Endokrin sisteminde kas-iskelet sistemine etki eden en önemli hormonlardan birisi tiroid hormonudur. Tiroid disfonksiyonu yorgunluk, kas güçsüzlüğü, yumuşak doku lezyonları, osteopeni gibi romatolojik semptom ve bulgulara neden olabilmektedir.¹²⁹ Romatolojik hastalıklar ile OİTH arasındaki ilişki 1960'lı yıllardan itibaren bilinmektedir. Tiroid otoantikorları romatolojik hastalığı olanlarda normal popülasyona oranla daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda RA, Sjögren sendromu (SjS), skleroderma, SLE, spondiloartritler (SpA) tiroid disfonksiyonu ve Hashimoto tiroiditi ve/veya tiroid otoantikorlarının artmış pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir.¹³⁰

Primer SjS tanılı hastalarda tiroid hastalığı prevalansına ilişkin kesin veri olmamakla birlikte %10-70 arasında bildirilmiştir.¹³¹ SjS, OİTH ile en sık birliktelik gösteren romatolojik hastalıktır. Lakrimal, tükürük ve tiroid bezleri histolojik ve fonksiyonel açıdan

çok benzerdir. T lenfositlerinin fokal veya yaygın infiltrasyonu sonucu oluşan tiroid ve tükürük bezlerindeki lezyonların histopatolojik görünümüleri tiroid foliküler hücreleri ile tükürük bezi epitelinde aynı otoimmün yanıtın olduğunu düşündürmektedir.¹³² Primer SjS tanılı 114 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %14'ünde hipotiroidi, %1,8'inde tirotoksikoz olduğu saptanmıştır.¹³¹ Hansen ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise SS hastalarında Hashimoto tiroiditi prevalansı genel popülasyona göre 10 kat fazla bulunmuştur.¹³³ SjS'li 479 hasta ile yapılan bir başka çalışmada, Graves hastalığı için bir fark görülmezken Hashimoto tiroiditi sıklığı genel popülasyona göre %6,3 daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ek olarak, konjonktivitis sikka ve kserostomi gibi SjS ait semptomların da Hashimoto tiroiditli hastaların %32'sinde saptandığı bildirilmiş ve SjS ile karışabileceği vurgulanmıştır.¹³⁴

Tiroid disfonksiyonu ile otoimmün hastalıklar arasındaki ilişki RA'lı erişkinlerde de rapor edilmiştir.¹³⁵ Yapılan çalışmalarda tiroid disfonksiyonunun RA'lı hastaların %6-33,8'inde görüldüğü bildirilmiştir.¹³⁶ Aşkar ve subklinik hipotiroidinin, RA hastalarında ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiş olup risk faktörleri arasında olarak kabul edilmektedir.¹³⁷ Yapılan çalışmalarda RA'lı hastalarda subklinik hipotiroidi sıklığı %2,5-11 oranında bildirilmektedir.¹³⁸ Chan ve ark.'nın yaptıkları çalışmada RA'lı hastalarda subklinik hipotiroidi oranı %6,3 olarak saptanmış ve hepsinin kadın cinsiyette olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada %3,1 klinik hipotiroidi, %1,6 subklinik hipertiroidi saptandığı bildirilmiştir.¹³⁹ RA'lı 58 hasta ile yapılan bir çalışmada, olguların %6'sında tiroid hastalığı saptanmış ve erkeklerin %5'inde, kadınların ise %15'inde anti-TPO pozitif bulunmuştur.¹⁴⁰ Yunanistan'a RA'lı 101 hastayla yapılan başka bir çalışmada anti-TPO pozitifliği kontrol grubunda %8,6 iken RA grubunda %12,9 saptanmıştır.¹⁴¹ Benzer sonuçlar Norveç ve Kanada'dan da bildirilmiştir.^{142,143}

Skleroderma, lenfositik infiltrasyon olmadan tiroid bezinin fibrozisine yol açan tek nedendir.¹³² İtalya'da yapılan ve 85 skleroderma hastasında anti tiroid antikor sıklığını ve HLA sınıf II antijenleri ile genetik ilişkisini değerlendiren bir çalışmada hastaların %12'sinde anti-TG, %19'unda anti-TPO pozitif saptanmıştır. Anti-TPO pozitif olan hastaların antikor negatif bulunanlara göre daha yüksek bir HLA-DR15 alel frekansına sahip olduğu ve HLA-DR15 alelinin, anti-TPO oluşumu için bir antijen belirleyici faktör olabileceği belirtilmiştir.¹⁴⁴

1999 yılında Lange ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 22 ankilozan spondilit (AS)

tanılı kadın hasta ile 22 sağlıklı kadın tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikorları ve tiroid USG sonuçları açısından karşılaştırılmış ve AS'li hastalarda kontrole kıyasla daha yüksek oranda tiroid disfonksiyonu ile tiroid otoantikor pozitifliği saptandığı belirtilmiştir.¹⁴⁵

Acay ve ark.'ları tarafından 2014 yılında yapılan başka bir çalışmada ise romatolojik hastalığı olan (80 RA, 65 ailevi akdeniz ateşi, 41 AS, 15 SLE) 201 hasta ve 122 sağlıklı kontrol grubunda tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikorlarına (anti-TPO, anti-TG) bakılmış ve sonuçta romatolojik hastalığı olanların 24'ünde (%12) subklinik hipotiroidi, 16'sında (%8) tiroid otoantikorları pozitifliği bildirilmiş ve bu değerlerin sağlıklı olanlara göre belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.001$).¹⁴⁶

SLE Hastalarında Tiroid Disfonksiyonu ve Otoimmün Tiroid Hastalıklarının Sıklığı

Tiroid hormonları SLE'de klinik bulguları etkileyebileceği gibi tam tersi SLE de tiroid fonksiyonlarında değişikliğe yol açabilir.¹⁴⁷ SLE ve tiroid hastalıkları arasındaki ilişki ilk olarak 1961 yılında White ve ark.'ları² ile Hijmans ve ark.'ları³ tarafından vurgulanmış ve tiroid disfonksiyonu varlığının genel popülasyona oranla SLE hastalarında daha sık olduğu bildirilmiştir.⁴ SLE'li hastalarda tiroid hastalığı insidansında artış vardır. Yapılan bir çalışmada hem antitiroid antikorlarının hem de tiroid stimulan hormon (TSH) yüksekliğinin SLE hastalarında kontrol grubuna göre yaklaşık 2 kat daha yüksek olduğu görülmüştür.¹⁴⁷ Patojenik mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalarda SLE için majör duyarlılık lokusu olan 5q14.3-q15 lokusunda bir OİTH duyarlılık geninin de var olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁸ Başka bir çalışma ise SLE ve Hashimoto tiroiditi olan hastalarda genel popülasyona oranla daha fazla HLA-B8 ve DR3 varlığı saptandığı bildirilmiştir.¹⁴⁹ Bu bulgularla iki hastalık arasında potansiyel bir genetik bağlantı olduğu ileri sürülmüştür.

SLE ve tiroid disfonksiyonunda hastalık aktivitesini değerlendiren çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. SLE hastalarında tiroid disfonksiyonunun varlığı altta yatan sistemik hastalığın etkisine (hasta ötiroid sendromu) veya kullanılan ilaçların etkilerine (kortikosteroid, immünosupresif ilaçlar gibi) bağlı olabilmektedir. Her iki hastalığın da benzer popülasyonda sık olması nedeni ile SLE'nin, tiroid disfonksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı veya bunun tesadüfi bir bulgu olup olmadığı tartışma konusudur. Anti-TG ve anti-TPO antikorları, tiroid hastalığı olmayan SLE hastalarında genel popülasyona oranla daha yüksek sıklıkta bulunmuştur, tiroid disfonksiyonu olan SLE

hastalarında ise pozitiflik artmıştır.⁶

SLE'li hastalarda en yaygın tiroid disfonksiyonu, genel popölasyona oranla 5 kat fazla olan klinik aşikar ve subklinik hipotiroididir. SLE ve Graves hastalığı birlikteliğı, genel popölasyona oranla prevalansta herhangi bir artış saptanmamıştır.¹⁵⁰

Hipotiroidizm veya OİTH ile SLE klinik aktivitesi arasındaki ilişki birkaç çalışmada tanımlanmıştır. Singapur'da yapılan çalışmada SLE tanılı 129 hasta tiroid fonksiyon testleri için taranmış. Hastaların %8,9'unda hipertiroidi, %3,9'unda Hashimoto tiroiditi ve %47,8'inde ötiroid hasta sendromu saptanmıştır.¹⁵¹



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde takip edilen ve 1997’de revize edilmiş ACR kriterlerine göre SLE tanısını alan hastalar dahil edildi.¹⁵² 2002-Ocak 2022 arasında poliklinikte kayıtlı olan 400 SLE hastanın verileri incelendi; dışlama kriterleri göz önüne alınarak yeterli verisi de olmayan 200 hasta çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar verileri ve kullandığı ilaçlar hastaların poliklinik takip dosyaları ile hastane elektronik veri tabanından önceden hazırlanmış hasta veri formlarına kaydedildi.

Dahil edilme kriterleri:

- 18-75 yaş arası SLE hastaları
- Mevcut dosya veya sistemde tiroid fonksiyon testleri olan hastalar
- Tiroid fonksiyonuna bakıldığında gebe olmayanlar

Dışlama kriterleri:

- 18 yaşından küçük, 75 yaşından büyük olan hastalar
- Takipsizlik nedeni ile yeterli verisi olmayanlar
- Tiroid fonksiyonuna bakıldığında gebe olanlar
- Dosya ve hastane sisteminde tiroid fonksiyon testi olmayan hastalar

Bakılan tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olan hastalar ve OİTH nedeni ile LT4 kullanıp tiroid fonksiyon testleri normal olan hastalar tiroid disfonksiyonu olarak kabul edildi. Ultrasonografi bulguları ve tiroid otoantikör pozitifliği ile OİTH tanısı alan, fakat LT4 kullanmayıp tiroid fonksiyon testleri normal olan 10 hasta tiroid disfonksiyonu olan hastaların grubuna dahil edilmedi. Hastaların ayrıca tiroid testlerine bakılan tarihteki hastalık aktivite skorları SLE Hastalık Aktivitesi İndeksi (SLEDAI)-2K kullanılarak hesaplandı (0 aktif değil, 1-5 hafif, 6-10 orta derecede, 11-19 yüksek, >20 çok yüksek aktif) (Tablo 6).¹⁵³ Hastalık aktivite skoru içinde yer alan laboratuvar parametreleri hastanın son bir ay içindeki tetkiklerinden elde edildi. SLE hastalarında birikmiş hasarın

değerlendirilmesi için de Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri (SLICC)/ACR Hasar İndeksi kullanıldı (maksimum 47 puan) (Tablo 7).⁶³

Çalışma için Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (GOKAEK-2019/22.08-2019/364) alındı.

Tablo 6: SLEDAI Aktivite İndeksi ¹⁵³

Özellik	Açıklama	Puan
Nöbet	Yeni başlangıçlı. Metabolik, enfeksiyon veya ilaç sebepleri dışlanmalı	8
Psikoz	Halüsinasyonlar, inkoherans, tutarsızlık, azalmış düşünce içeriği, dağınık veya katatonik davranışları içerir. Üremi ve ilaç sebepleri dışlanmalı	8
Organik beyin sendromu	Bozulmuş oryantasyon, hafıza ve diğer entelektüel fonksiyonlarda bozulma. Bilinç bulanıklığı, anlamsız konuşma, odaklanamama, uykusuzluk veya gün içinde uyku hali, artmış ya da azalmış psikomotor aktivite. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı sebepler dışlanmalı	8
Görme bozuklukları	Retinal değişiklikler: Sitoid cisimcikler, retinal hemoraji, koroidde hemoraji veya seröz eksuda, optik nörit, sklerit, episklerit. Enfeksiyonlar, hipertansiyon ve ilaçlar dışlanmalı	8
Kranial sinir tutulumu	Yeni başlayan duysal veya motor nöropati	8
Lupus baş ağrısı	Non-narkotik analjeziklere yanıtı azalmış ciddi inatçı baş ağrısı, migren tipi olabilir	8
Serebrovasküler olay	Ateroskleroz dışı yeni başlayan serebrovasküler olay	8
Vaskülit	Ülserasyon, gangren, hassas parmak nodülü, periungal enfarkt, splinter hemoraji, biyopsi veya anjiyografide kanıtlanmış vaskülit	8
Artrit	≥2 eklemden inflamasyon bulgusu	4
Miyozit	Kreatin fosfokinaz/aldolaz yüksekliği ile ilişkili proksimal kas güçsüzlüğü veya EMG'de veya biyopsi ile gösterilmiş miyozit	4
Üriner silendirler	Eritrosit silendiri	4
Hematüri	>5 eritrosit. Taş ve enfeksiyon dışlanmalı	4
Proteinüri	>0,5 g/gün. Yeni başlangıç veya proteinüride >0,5 g/gün artış	4
Piyüri	>5 lökosit. Enfeksiyon dışlanmalı	4
Raş	Yeni başlayan veya rekürren inflamatuvar lupus raşı	2
Alopesi	Yamalı ya da diffüz saç kaybı	2
Mukozal ülser	Oral veya nazal ülserler	2
Plörezi	Frotmanlı veya efüzyonlu plerötik göğüs ağrısı veya plevral kalınlaşma	2
Perikardit	Perikardiyal ağrı, frotman, efüzyon veya EKG veya EKO bulgusu	2
Kompleman düşüklüğü	C3, C4, CH50 düşüklüğü	2
Anti-dsDNA pozitifliği		2
Ateş	>38°C. Enfeksiyon dışlanmalı	1
Trombositopeni	<100.000/mm ³ . İlaç etkisi dışlanmalı	1
Lökopeni	<3.000/mm ³ . İlaç etkisi dışlanmalı	1

EMG: elektromiyelografi; EKG: elektrokardiyografi; EKO: ekokardiyografi; Anti-dsDna: double stranded DNA; CH50: total kompleman; C: kompleman

Tablo 7: SLICC-ACR Hasar İndeksi⁶³

Madde	Skor	Madde	Skor
Oküler -Katarakt -Retinal değişiklik ya da optik atrofi	1 1	Periferik vasküler -6 aydan uzun süren kladikasyo -Minör doku kaybı -Önemli doku kaybı (>1 ise 2 puan) -Venöz tromboz ya da venöz staz	1 1 1-2 1
Nöropsikiyatrik -Kognitif zayıflık/ Major psikoz -6 aydan uzun süre tedavi gerektiren nöbet -Serebrovasküler olay (>1 ise 2 puan) -Kranial ya da periferik nöropati -Transvers miyelit	1 1 1-2 1 1	Gastrointestinal -Duodenum altında infarkt ya da rezeksiyon (>1 ise 2 puan) -Mezenterik yetmezlik -Kronik peritonit -Striktür ya da üst gastrointestinal sistem cerrahisi	1-2 1 1 1
Böbrek -Tahmini GFR <%50 -Proteinüri ≥3,5 gram/gün -Son dönem böbrek yetmezliği	1 1 3	Kas-iskelet -Kas atrofisi veya güçsüzlüğü -Deforme ya da eroziv artrit -Kırıklı ya da vertebral kollapslı osteoporoz -Avasküler nekroz (>1 ise 2 puan) -Osteomyelit	1 1 1 1-2 1
Akciğer -Pulmoner hipertansiyon -Pulmoner fibrozis -Shrinking lung sendromu -Plevral fibrozis -Pulmoner infarkt	1 1 1 1 1	Cilt -Skar bırakan kronik alopesi -Skalp ya da pulpa dışında yaygın skar -Cilt ülserasyonu	1 1 1
Kardiyovasküler -Anjina ya da koroner arter bypass -Miyokard infarktüsü (>1 ise 2 puan) -Kardiyomiyopati -Kapak hastalığı -Perikardit ya da perikardiektomi	1 1-2 1 1 1	Malignite (>1 ise 2 puan)	1-2
Prematur gonadal yetmezlik	1	Diyabetes mellitus	1

3.1.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım varsayımı sağlanamadığından sayısal değişkenler medyan (25.-75. persentil) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile belirlendi. Sonuç değişkenini etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla Binary Logistic Regresyon analizi kullanıldı. Hipotez testlerinde $p < 0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 200 SLE hastasının 175'i kadın (%87,5), 25'i (%12,5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $48,57 \pm 13,27$ (min-max: 21-77) yıl olup ortalama tanı yaşı $35,49 \pm 13,32$ yıldır. Medyan hastalık süresi 12,0 (6,0-18,0) ve medyan takip süresi 8,0 (5,0-13,0) yıl idi (Tablo 8 ve Tablo 9).

Tablo 8: SLE hastalarının demografik ve laboratuvar özellikleri

ort±std (median; 25-75)	n= 200
Yaş (yıl)	$48,57 \pm 13,27$ (49; 39-57,75)
Hastalık başlangıç yaşı (yıl)	$35,49 \pm 13,32$ (34,5; 25-44)
Hastalık süresi (yıl)	$13,09 \pm 8,46$ (12; 6-18)
Takip süresi (yıl)	$9,27 \pm 5,35$ (8; 5-13)
Lökosit değeri ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$3,26 \pm 1,49$ (3,1; 2,24-3,88)
Lenfosit değeri ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$0,64 \pm 0,48$ (0,52; 0,27-0,88)
Hemoglobin değeri (g/dl)	$9,26 \pm 2,33$ (9,28; 7,83-10,99)
Trombosit değeri ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	$142,95 \pm 68,79$ (153; 88,87-188,37)
TSH (mIU/L)	$2,88 \pm 3,36$ (1,75; 1,18-3,35)
T3 (ng/dl)	$3,30 \pm 1,93$ (3,18; 2,83-3,52)
T4 (ng/dl)	$1,01 \pm 0,57$ (0,92; 0,8-1,1)
Anti-TPO (IU/ml)	$45,92 \pm 247,04$ (1,65; 0,4-10,2)
Anti-TG (IU/ml)	$45,52 \pm 224,51$ (0,9; 0,9-11,9)
SLEDAİ	$3,78 \pm 3,86$ (4; 0-6)
SLICC	$2,66 \pm 1,67$ (3; 1-4)

TSH: Tiroid stimulan hormon; T3: Triiyodotironin; T4: Tiroksin; TPO: Tiroid peroksidaz; TG: Tiroglobulin; SLEDAİ: Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi; SLICC: Uluslararası Sistemik Lupus İş Birliği Klinikleri

Tablo 9: SLE hastalarının demografik ve laboratuvar özellikleri

n (%)	n= 200
Cinsiyet	
Kadın	175 (87,5)
Erkek	25 (12,5)
Lökopeni	124 (62,0)
Lenfopeni	138 (69,0)
Hemolitik Anemi	13 (6,5)
Trombositopeni	78 (39,0)
ANA	200 (100)
Anti-dsDNA	130 (65,0)
Anti-Sm	24 (12,0)
Antifosfolipid antikorları	49 (24,5)
Antikardiyolipin antikor	36 (18)
Anti-B2 glikoprotein	26 (13)
Lupus antikoagülanı	31 (15,5)
Kompleman düşüklüğü	125 (62,5)
Direk Coombs pozitifliği	79 (39,5)
TSH yüksekliği	29 (14,5)
TSH düşüklüğü	6 (3,0)
T3 yüksekliği	6 (3,0)
T4 yüksekliği	6 (3,0)
Anti-TPO yüksekliği	31 (15,5)
Anti-TG yüksekliği	36 (18,0)
Anti-TSHR	7 (3,5)
LT4 kullananlar	45 (22,5)

ANA: Anti nükleer antikor; anti-dsDNA: double stranded DNA antikor; anti-Sm: anti-Smith antikor; TSH: Tiroid stimulan hormon; T3: Triiyodotironin; T4: Tiroksin; Anti-TPO: Tiroid peroksidaz antikor; Anti-TG: Tiroglobulin antikor; LT4: Levotiroksin

Hastaların klinik bulgularına bakıldığında %71,5’inde mukokutanöz tutulum olduğu görüldü. Cilt tutulumu olarak %37,5’inde fotosensitivite, %48’inde malar raş ve %14,5’inde diskoid raş vardı. Çalışma grubumuzdaki hastaların %62’sinde eklem tutulumu, %23’ünde serozit ve %4,5’inde serozit dışı akciğer tutulumu mevcuttu. Böbrek tutulumu hastaların %43,5’inde görülürken nörolojik tutulum %11, hematolojik tutulum %87 ve immünolojik tutulum %73,5 hastada saptandı. Hastaların %20,5’inde antifosfolipid

sendrom (AFS), %51’inde kalp kapak hastalığı (triküspit kapak %36,5, mitral kapak %28, aort kapak %13) ve %6’sında pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) mevcuttu. Ayrıca hastaların %13,5’inde avasküler nekroz (AVN) saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: SLE hastalarının klinik bulguları

n (%)	n = 200
Mukokutanöz	143 (71,5)
-Fotosensitivite	75 (37,5)
-Malar raş	96 (48,0)
-Diskoid raş	29 (14,5)
Eklem tutulumu	124 (62,0)
Serozit	46 (23,0)
Nörolojik tutulum	22 (11,0)
Böbrek tutulumu	87 (43,5)
Hematolojik tutulum	174 (87)
İmmünolojik tutulum	147 (73,5)
Akciğer tutulumu	9 (4,5)
Antifosfolipid sendromu	41 (20,5)
Kalp kapak hastalığı	102 (51,0)
-Aort yetmezliği	26 (13,0)
-Mitral yetmezliği	56 (28,0)
-Triküspit Yetmezliği	73 (36,5)
Pulmoner arteriyel hipertansiyon	12 (6,0)
Katarakt	13 (6,5)
Osteoporoz/osteopeni	117 (58,5)
-Osteoporoz	44 (22,0)
-Osteopeni	73 (36,5)
Avasküler nekroz	27 (13,5)
Gonadal disfonksiyon	44 (22,0)
Komorbidite	32 (16)
Diyabet	20 (10,0)
İskemik kalp hastalığı	8 (4,0)
Malignite	8 (4,0)
Tiroid disfonksiyonu	53 (26,5)
Hashimoto tiroiditi	34 (17,0)
Graves hastalığı	3 (1,5)
Multinodüler guatr	5 (2,5)

Hastaların %16'sında (32 hasta) komorbid hastalık mevcut olup %10'unda (20 hasta) DM, %4'ünde (8 hasta) iskemik kalp hastalığı (İKH), %4'ünde (8 hasta) ise malignite bulunmakta idi. SLE tedavisi ile ilgili komplikasyonlardan katarakt %6,5'inde, osteoporoz/osteopeni %58,5'inde ve gonadal disfonksiyon %22'sinde saptandı (Tablo 10).

Hematolojik tutulum olarak hastaların 124'ünde (%62,0) lökopeni, 138'inde (%69,0) lenfopeni, 13'ünde (%6,5) hemolitik anemi ve 78'inde (%39,0) trombositopeni görüldü. Hastaların tamamında ANA pozitifliği saptanırken immünolojik tutulum olarak hastaların 130'unda (%65,0) anti-dsDNA, 24'ünde (%12,0) anti-Sm, 49'unda (%24,5) AFS antikorlar pozitifliği mevcuttu. Hastaların 125'inde (%62,5) kompleman düşüklüğü, 79'unda (%39,5) direk coombs pozitifliği saptandı (Tablo 9).

SLE hastalarımızın 37'sinde (%18,5) OİTH mevcut olup 34'ünde (%17) Hashimoto tiroiditi, 3'ünde (%1,5) ise Graves hastalığı mevcuttu. Hastanemiz laboratuvar sonuçlarına göre 35 hastada (29 hastada TSH yüksek, 6 hastada TSH düşük) tiroid disfonksiyon saptandı. Bu hastaların dışında 18 hastada ise OİTH nedeni ile LT4 kullanımı (17 Hashimoto, 1 Graves hastası) mevcut olup hastaların tiroid fonksiyon testleri normaldi. Tek başına T3 veya T4 anormalliği hiçbir hastada yoktu. Sonuçta toplam 53 hasta tiroid disfonksiyonu olarak kabul edildi (Tablo 10).

Tiroid otoantikorlarından anti-TPO hastaların 31'inde (%15,5), anti-TG 36'sında (%18) pozitif saptanırken 19 (%9,5) hastada her iki antikor pozitifliği mevcuttu. Anti-TSHR antikoru sadece 23 hastada bakılmış olup bunların 7'sinde (%30) pozitiflik saptandı (Tablo 9).

Hastalarımızın tiroid fonksiyon testlerine bakıldığı dönemdeki hastalık aktiviteleri incelendiğinde 58 hastanın (%29) remisyonda olduğu gözlemlendi. Hastaların 85'inde (%42,5) hafif, 50'sinde (%25) orta, 6'sında (%3) yüksek ve sadece birinde çok yüksek derecede aktivasyon olduğu görüldü. O döneme ait hasar indeksine bakıldığında ise hastaların 18'inde (%9) hiçbir hasar tespit edilmezken geri kalan hastaların tamamında hasar indeksi 10'un altında bulundu (hastaların %38'inde skor 1-2, %40'ında 3-4, %11'inde 5-6, %2'sinde ise 7-8). Hastaların kullanmakta olduğu tedaviler Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: SLE hastalarının kullandığı tedaviler

n (%)	n = 200
Hidroksiklorokin	174 (87)
Steroid	156 (78)
Mikofenolat mofetil	65 (32,5)
Azatioprin	72 (36)
Siklofosfamid	4 (2)
Siklosporin	2 (1)
Metotreksat	2 (1)
Rituksimab	10 (5)

Tiroid disfonksiyonu olan SLE hastaları ile olmayanlar klinik tutulumlar açısından karşılaştırıldığında nörolojik tutulum dışında hiçbir tutulumda anlamlı fark saptanmadı (tiroid disfonksiyonu olanların %20,8’inde, olmayanların %7,5; $p=0,017$). SLE ile ilişkili laboratuvar bulguları açısından tiroid disfonksiyonu olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında ise lenfopeni (sırasıyla %83, %63,9; $p=0,016$), hemolitik anemi (sırasıyla %15,1, %3,4; $p=0,006$) ve direk coombs pozitifliği (sırasıyla %54,7, %36,5; $p=0,034$) dışında anlamlı farklılık bulunmadı. Her iki grubun aktivite ve hasar indeksleri incelendiğinde tiroid disfonksiyonu olan hastalarda aktivitede sınırda anlamlı yükseklik saptandı (disfonksiyonu olanlarda aktivite skoru median: 4, olmayanlarda 3; $p=0,049$) (Tablo 12). SLEDAİ skoru 6’nın altında olanlar 6 ve üstü olan grupla karşılaştırıldığında (skoru 6’nın altında olanlar %22,4, olmayanlar %36,8; $p=0,036$) disfonksiyonu olanlarda yine aktivite daha yüksek saptandı.

OİTH tanısı alan 37 hastanın tamamı kadındı ve OİTH’si olmayan grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$). SLE ile ilişkili klinik bulgular açısından OİTH olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında hiçbir tutulumda anlamlı fark saptanmadı. Laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında ise hemolitik anemi (OİTH’si olanlarda %19, olmayanlarda %3,6; $p=0,001$), direk coombs pozitifliği (sırasıyla %56,7, %35,5; $p=0,023$), antifosfolipid antikor pozitifliği (sırasıyla %10,8, %27,6; $p=0,032$) dışında anlamlı fark bulunmadı. Her iki grubun aktivite ve hasar indeksleri incelendiğinde de OİTH olan ve olmayan grupta benzer aktivite ve hasar skoru olduğu gözlemlendi (Tablo 13).

Tablo 12: Tiroid disfonksiyon varlığına göre hastalık bulgularının karşılaştırılması

n (%)	Tiroid disfonksiyon (+) n=53	Tiroid disfonksiyon (-) n=147	P
Cinsiyet			0,130
Kadın	50 (94,3)	125 (85)	
Erkek	3 (5,7)	22 (15)	
Mukokütönöz	37 (69,8)	106 (72,1)	0,889
-Fotosensitivite	22 (41,5)	53 (36,1)	0,591
-Malar raş	22 (41,5)	74 (50,3)	0,346
-Diskoid raş	11 (20,8)	18 (12,2)	0,200
Artrit	30 (56,6)	94 (63,9)	0,436
Serozit	14 (26,4)	32 (21,8)	0,618
Nörolojik tutulum	11 (20,8)	11 (7,5)	0,017
Böbrek tutulumu	22 (41,5)	65 (44,2)	0,858
Hematolojik tutulum	48 (90,5)	126 (85,7)	0,368
İmmünolojik tutulum	39 (73,5)	108 (73,4)	0,987
Akciğer tutulumu	4 (7,5)	5 (3,4)	0,249
Antifosfolipid Sendromu	6 (11,3)	35 (23,8)	0,083
Kalp kapak hastalığı	27 (50,9)	75 (51)	1,000
-Aort yetmezliği	8 (15,1)	18 (12,2)	0,771
-Mitral yetmezliği	16 (30,2)	40 (27,2)	0,814
-Triküspit yetmezliği	17 (32,1)	56 (38,1)	0,539
PAH	4 (7,5)	8 (5,4)	0,522
Katarakt	4 (7,5)	9 (6,1)	0,748
Osteoporoz/osteopeni	29 (54,7)	88 (59,8)	0,505
-Osteoporoz	12 (27,3)	32 (27,1)	0,895
-Osteopeni	17 (38,6)	56 (47,5)	0,435
Avasküler nekroz	7 (13,2)	20 (13,6)	1,000
Gonadal disfonksiyon	13 (24,5)	31 (21,0)	1,000
Lökopeni	32 (60,4)	92 (62,6)	0,905
Lenfopeni	44 (83,0)	94 (63,9)	0,016
Hemolitik Anemi	8 (15,1)	5 (3,4)	0,006
Trombositopeni	19 (35,8)	59 (40,1)	0,701
ANA	53 (100)	147 (100)	1,000
Anti-dsDNA	35 (66,0)	95 (64,6)	0,987
Anti-Sm	10 (18,9)	14 (9,5)	0,122
Antifosfolipid antikorları	8 (15,1)	41 (27,9)	0,095
Kompleman düşüklüğü	28 (52,8)	97 (66,0)	0,126
Direkt coombs pozitifliği	29 (54,7)	50 (36,5)	0,034
SLEDAİ (median; 25-75)	4 (1,5-7,5)	3 (0-5)	0,049
SLICC (median; 25-75)	3 (1-4)	3 (1-4)	0,251

Tüm testler ki-kare ile yapıldı. *Mann-Witney U testi ile yapıldı. PAH: Pulmoner arter hastalığı; ANA: Anti nükleer antikor; anti-dsDNA: anti-double stranded DNA antikor; anti-Sm: anti-Smith antikor; SLEDAİ: Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi; SLICC: Uluslararası Sistemik Lupus İş Birliği Klinikleri

Tablo 13: OİTH varlığına göre hastalık bulgularının karşılaştırılması

n (%)	OİTH varlığı (+) n=37	OİTH varlığı (-) n=163	P
Cinsiyet			0,005
Kadın	37 (100)	138 (85)	
Erkek	0 (0)	25 (15)	
Mukokütönöz	26 (70,2)	117 (72)	0,854
-Fotosensitivite	14 (37,8)	61 (37,4)	0,962
-Malar raş	15 (40,5)	81 (49,7)	0,314
-Diskoid raş	6 (16,2)	23 (14,1)	0,743
Artrit	23 (62,1)	101 (61,9)	0,982
Serozit	9 (24,3)	37 (22,7)	0,832
Nörolojik tutulum	7 (18,9)	15 (9,2)	0,088
Böbrek tutulumu	16 (43,2)	71 (43,5)	0,972
Hematolojik tutulum	35 (94,6)	139 (85,2)	0,176
İmmünolojik tutulum	26 (70,2)	121 (73,6)	0,622
Akciğer tutulumu	1 (2,7)	8 (4,9)	0,559
Antifosfolipid Sendromu	4 (10,8)	37 (22,7)	0,106
Kalp kapak hastalığı	20 (54)	82 (50,3)	0,681
-Aort yetmezliği	5 (13,5)	21 (12,9)	0,918
-Mitral yetmezliği	12 (32,4)	44 (27)	0,504
-Triküspit yetmezliği	11 (29,7)	62 (38)	0,343
PAH	2 (5,4)	10 (6,13)	0,866
Katarakt	0 (0)	13 (7,97)	0,076
Osteoporoz/osteopeni	19 (51,3)	98 (60)	0,131
-Osteoporoz	9 (24,3)	35 (21,4)	0,666
-Osteopeni	10 (27)	63 (38,6)	0,256
Avasküler nekroz	4 (10,8)	23 (14,1)	0,596
Gonadal disfonksiyon	7 (18,9)	37 (22,7)	0,826
Lökopeni	24 (64,8)	100 (61,3)	0,691
Lenfopeni	30 (81)	108 (66,2)	0,078
Hemolitik Anemi	7 (18,9)	6 (3,6)	0,001
Trombositopeni	12 (32,4)	66 (40,5)	0,364
ANA	37 (100)	163 (100)	1,000
Anti-dsDNA	24 (64,8)	106 (65)	0,985
Anti-Sm	7 (18,9)	17 (10,4)	0,151
Antifosfolipid antikorları	4 (10,8)	45 (27,6)	0,032
Kompleman düşüklüğü	23 (62)	102 (62,5)	0,962
Direkt coombs pozitifliği	21 (56,7)	58 (35,5)	0,023
SLEDAİ (median; 25-75)	4 (0-8)	4 (0-6)	0,263*
SLICC (median; 25-75)	2 (1-4)	3 (1-4)	0,939*

Tüm testler ki-kare ile yapıldı. *Mann-Witney U testi ile yapıldı. OİTH: otoimmün tiroid hastalığı; PAH: Pulmoner arter hastalığı; ANA: Anti nükleer antikor; anti-dsDNA: anti-double stranded DNA antikor; anti-Sm: anti-Smith antikor; SLEDAİ: Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi; SLICC: Uluslararası Sistemik Lupus İş Birliği Klinikleri

Tablo 14: Tiroid disfonksiyonuna etki eden faktörler

	OR (%95 güven aralığı)	p
Cinsiyet	0,559 (0,13-2,26)	0,416
Antifosfolipid sendrom	0,189 (0,04-0,88)	0,035
Nörolojik tutulum	6,525 (1,78-23,81)	0,005
Diskoid raş	1,740 (0,61-4,89)	0,294
Lenfopeni	2,389 (0,94-6,01)	0,064
Hemolitik anemi	4,660 (1,09-19,75)	0,037
Anti-Sm	1,968 (0,65-5,92)	0,228
AFS antikorları	1,100 (0,29-4,05)	0,886
Kompleman düşüklüğü	0,266 (0,11-0,61)	0,002
Direk coombs pozitifliği	2,277 (1,04-4,95)	0,038
SLEDAİ	1,074 (0,97-1,18)	0,155

OR: Odds ratio; AFS: anti-fosfolipid sendrom; SLEDAİ: Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi

Tablo 15: OİTH'ye etki eden faktörler

	OR (%95 güven aralığı)	p
Antifosfolipid sendrom	0,392 (0,09-1,77)	0,224
Nörolojik tutulum	3,496 (0,96-12,78)	0,058
Diskoid raş	0,938 (0,29-3,09)	0,917
Lenfopeni	1,573 (0,55-4,48)	0,396
Hemolitik anemi	5,296 (1,22-22,92)	0,026
Anti-Sm	2,193 (0,63-7,54)	0,213
Kompleman düşüklüğü	0,613 (0,25-1,49)	0,280
Direk coombs pozitifliği	1,894 (0,82-4,40)	0,138
SLEDAİ	1,017 (0,91-1,12)	0,746

OİTH: otoimmün tiroid hastalığı; OR: Odds ratio; AFS: anti-fosfolipid sendrom; SLEDAİ: Sistemik lupus eritematozus hastalık aktivite indeksi

SLE hastalarında tiroid disfonksiyonuna etki eden faktörler incelendiğinde sadece nörolojik tutulum, antifosfolipid sendromu varlığı, hemolitik anemi, direk coombs pozitifliği ve kompleman düşüklüğünün anlamlı olduğu saptandı. Bu faktörlerden

antifosfolipid sendromu varlığının riski 5,29 kat ($p=0,035$), kompleman düşüklüğünün ise riski 3,75 kat ($p=0,002$) azalttığı bulundu. Nörolojik tutulumun ($OR= 6,5$; $p=0,005$), hemolitik aneminin ($OR= 4,6$; $p=0,037$) ve direk coombs pozitifliğinin ($OR= 2,2$; $p=0,038$) ise tiroid disfonksiyonu riskini arttırdığı saptandı (Tablo 14).

SLE hastalarında OİTH'ye etki eden faktörler incelendiğinde ise sadece hemolitik anemi varlığının anlamlı olduğu saptandı. Hemolitik aneminin OİTH riskini 5,29 kat ($p=0,026$) arttırdığı saptandı (Tablo 15).



5. TARTIŞMA

SLE hastalarında OİTH ile tiroid disfonksiyonu sıklığı ve bunların SLE bulgularıyla olan ilişkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiş ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmamızda kendi hasta grubumuzda OİTH ile tiroid disfonksiyonu sıklığını ve bunlara etki eden faktörleri araştırmayı amaçladık.

SLE hastalarının %65'inde başlangıç yaşı 16-55 yaş arası olarak bildirilmekte olup kadınlarda 9 kat daha fazla görülmektedir.⁷ Çalışma grubumuzun yaş ortalaması $48,57 \pm 13,27$ olup ortalama başlangıç yaşı $35,49 \pm 13,32$ yıl idi. Hastalarımızın %87,5'i kadın olup literatürdeki oranlarla benzerdi. Nitekim Rasai N ve ark.'nın çalışmalarında da SLE grubunda hastaların %88 kadarının kadın olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁴

Çalışmamızda hastalarımızın %71,5'inde mukokutanöz tutulum saptanmış olup hastaların %37,5'inde fotosensitivite, %48'inde malar raş ve %14,5'inde diskoid raş vardı. Literatürde de benzer şekilde mukokutanöz tutulum SLE hastalarında yaklaşık %70 oranında bildirilmektedir.²³ Fotosensitivite %70, malar raş %30-70, diskoid raş ise %15-20 oranında bildirilmektedir.^{8,24} Bu oranlar bizim grubumuzdaki hastalarla benzer olmakla birlikte bizim hastalarımızda fotosensitivite daha az bulunmuştur. Çalışmamız retrospektif yapıldığı için mevcut dosyalarda veri eksikliği olabileceği gibi fotosensitivite hastalar tarafından daha az fark edilmiş de olabilir.

SLE hastalarının %90'ında eklem ile ilgili bulgu bildirilmekte olup artrit ise %65-70'inde görülmektedir.^{21,22} Hopkinson ve ark.'nın 1994 yılında yaptıkları çalışmada da bizim çalışma grubundaki hastalar gibi %62 oranında eklem tutulumu bildirilmiştir.¹⁵⁵

SLE'de akciğer tutulumu farklı serilerde %20-90 arasında bildirilmiş olup otopsi serilerinde %93 oranında plevral tutulum saptanmıştır.^{43,44} Serozit SLE'de sık karşılaşılan bir bulgu olup yapılan bir çalışmada 376 SLE hastasının %30'unda serozit saptandığı bildirilmektedir.¹⁵⁶ Hastaların %30-45'inde plörezi, %8-48'inde ise perikardit bildirilmektedir.^{48,157} Hastalarımızın %23'ünde serozit ve %4,5'inde serozit dışı akciğer tutulumu mevcuttu. Yapılan bir çalışmada da (654 SLE hastası) hastaların %27,4'ünde serozit, %8,6'sında serozit dışı akciğer tutulumu bulunmuş olup bu oranlar bizim çalışmamızdaki oranlara yakındır.¹⁵⁸

SLE hastalarında böbrek tutulumu %50'ye varan oranlarda görülmekte olup morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Hastaların yaklaşık %10'unda son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir.³² Bizim çalışmamızda ise böbrek tutulumu %43,5 oranında olup literatüre benzerdi; son dönem böbrek yetmezliği ise sadece 1 hastamızda mevcuttu.

SLE hastalarında nörolojik tutulum prevalansı %14-80 arasında değişmektedir.^{28,39} Bizim çalışmamızda nörolojik tutulum oranı %11 olup literatüre göre bir miktar daha düşük saptandı.

Çalışmamızda hematolojik tutulum hastaların %87'sinde görülmüş olup literatür verileri (%82,7) ile benzerdi.¹⁵⁸ Hematolojik tutulum olarak SLE hastalarının %20-75'inde lenfopeni, %10'unda hemolitik anemi, %10-25'inde trombositopeni görülmektedir.^{7,36,38} Çalışmamızda literatür verilerine uyumlu olarak hastaların %62'sinde lökopeni, %69'unda lenfopeni ve %6,5'inde hemolitik anemi mevcuttu. Trombositopeni oranımız ise %39 olup literatürde bildirilenden daha yüksekti.

Hastalarımızın tamamında ANA pozitif iken %73,5 oranında immünolojik tutulum görüldü. İmmünolojik tutulum olarak hastaların %65'inde anti-dsDNA, %12'sinde anti-Sm ve %24,5'inde AFS antikor pozitifliği saptandı. Yapılan çalışmalarda ANA pozitifliği %96-99,7, anti-dsDNA pozitifliği %44-80 oranında bildirilirken anti-Sm antikor pozitifliği ise %10 oranında bildirilmiştir.¹⁵⁸⁻¹⁶¹ Bizim sonuçlarımız da literatürdeki oranlarla uyumlu bulundu.

Yapılan çalışmalarda SLE hastalarının %30- 36'sında AFS birlikteliği bildirilmiştir.^{162,163} Çalışmamızda AFS sıklığı %20,5, AFS antikor pozitifliği ise %24,5 oranında bulunmuş olup literatüre göre daha düşüktü. Kompleman düşüklüğü ise çalışmamızda %62,5 oranında olup Tikly ve ark.'nın yaptıkları çalışmadakine benzer (%61,2) bulundu.¹⁶⁰

SLE'de tiroid hastalığı sık bildirilmekte olup tiroid hastalığı olan SLE hastalarının böbrek tutulumu, nörolojik tutulum gibi ciddi komplikasyonlar açısından daha yüksek risk taşıdığı belirtilmektedir.¹⁶⁴ Özellikle SLE ile birlikte başka bir otoimmün hastalığı olanlarda (çakışma sendromu) tiroid hastalığı sıklığının belirgin olarak daha fazla olduğu vurgulanmaktadır.^{164,165} En sık bildirilen tiroid disfonksiyonu aşikar ve subklinik hipotiroididir. Hipotiroidi genel popülasyona oranla SLE'de 5 kat daha fazla görülmektedir.¹⁵⁰ Yapılan bir metaanalizde hipotiroidizmin SLE hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu (OR= 2,93), bu farkın subklinik olanlarda daha fazla

(OR= 5,67) olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁶ Otoimmün hipotiroidi sıklığı %15,4 olarak bildirilirken otoimmün olmayan hipotiroidi sıklığı ise farklı çalışmalarda %0,3-28,6 oranında bildirilmektedir.^{156,164} Başka bir çalışmada %36 oranında tiroid disfonksiyonu bildirilirken bu hastaların yarısının otoimmün yarısının ise otoimmün olmayan tiroid hastalığı olduğu bildirilmiştir.⁶ Çalışmamızda tiroid disfonksiyonu %26,5 oranında saptanmış olup bu hastaların %55'i otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkili iken %45'inde otoimmün tiroid hastalığı yoktu. Tiroid disfonksiyon sıklığımız literatürde bildirilen oranlarla uyumlu idi.

Tiroid hastalığı olan SLE hastalarında böbrek tutulumu (tiroid hastalığı olanda %35,6, olmayanda %27,9; p=0,024), nörolojik tutulumu (sırasıyla %21,7, %14,2; p<0,0001) daha sık saptandığı bildirilmiştir.¹⁶⁴ Bizim çalışmamızda ise tiroid disfonksiyonu olan hastalarda nörolojik tutulum (sırasıyla %20,8, %7,5; p=0,017), lenfopeni (sırasıyla %83, %63,9; p=0,016), hemolitik anemi (sırasıyla %15,1, %3,4; p=0,006) ve direk coombs pozitifliği (sırasıyla %54,7, %36,5; p=0,034) daha yüksek saptandı. Risk faktörleri incelendiğinde nörolojik tutulum (OR= 6,5), hemolitik anemi (OR= 4,6) ve direk coombs pozitifliğinin (OR= 2,2) tiroid disfonksiyonunu arttırdığı, antifosfolipid sendrom ve kompleman düşüklüğünün ise azalttığı saptandı. Liu ve ark'nın çalışma grubu çok geniş olup (yaklaşık 2800 hasta) aradaki fark örneklem büyüklüğümüzün küçük olmasından kaynaklanmış olabilir.

OİTH genel popülasyonun %5'ini etkilemekte olup SLE grubunda yapılan çalışmalarda da hastaların %1-60'ında bildirilmektedir. SLE ve Sjögren sendromunda (SjS) aynı anda birden fazla otoimmün hastalığın birlikte olabileceği bilinmektedir. Birden fazla otoimmün hastalık varlığında genellikle OİTH bu hastalıklara eşlik etmektedir. SLE'de OİTH sıklığı farklı ülkelerde farklı oranlarda bildirilmiş olup en düşük Brezilya'dan en yüksek oran ise Hindistan'dan bildirilmiştir. Kolombiya'dan bildirilen çalışmada ise bu oran %11,97 olarak bildirilmektedir.¹⁵⁶ Bizim çalışma grubumuzda da OİTH sıklığı %18,5 olup literatürdeki oranlarla uyumlu bulundu.

Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda SLE hastalarında OİTH ile ilişkili faktörler olarak kadın cinsiyet, ileri yaş, sigara kullanımı, romatoid faktör (RF) pozitifliği, SjS varlığı ile deri ve eklem tutulumu bildirilmektedir.¹⁵⁶ OİTH'si olan SLE hastaların RF pozitifliği ve SjS varlığının daha sık olduğu bildirilmektedir.¹⁶⁷ Wei ve ark'nın OİTH'li 38 SLE hastasını OİTH olmayan 190 SLE hastası ile karşılaştırdığı çalışmada serozitin OİTH

riskini 3,64 kat ($p=0,00$) arttırdığı, anti-dsDNA ($p=0,01$) ve düşük C3'ün ($p=0,02$) ise riski azalttığı bildirilmiştir.¹⁵⁷ Bizim çalışmamızda cinsiyet, hemolitik anemi varlığı, AFS antikor ve direk coombs pozitifliği ile OİTH arasında bir ilişki saptanmasına rağmen regresyon analizinde sadece hemolitik aneminin OİTH riskini 5,2 kat arttırdığı görüldü.

SLE hastalarında da en sık Hashimoto tiroiditi görülmekte olup çalışmalarda %2,68-12,6 oranında bildirilmiştir.^{151,168,169} Bir çalışmada ayrıca SLE hastalarının %47,8'inde ötiroid hasta sendromu bildirilmiştir.¹⁵¹ Hashimoto hastalığı olan SLE hastalarında daha fazla anti-Sm pozitifliği ($p=0,04$) saptandığı bildirilmiştir.¹⁶⁸ Bizim çalışma grubumuzda da OİTH hastalarının üçü hariç hepsi Hashimoto tiroiditi (%17) idi. Ötiroid hasta sendromu kapsamına giren hiçbir hastamız yoktu. OİTH grubuna benzer şekilde Hashimoto tiroiditi ile cinsiyet, hemolitik anemi varlığı, AFS antikor ve direk coombs pozitifliği arasında bir ilişki bulundu.

OİTH hastalarında antitiroid antikor pozitifliği görülmektedir. Yapılan bir sistematik literatür derlemesinde de SLE hastalarının %1,6-100'ünde anti-TPO ve %0,9-82,3'ünde anti-TG antikor pozitifliği olduğu bildirilmiştir.^{6,154,156,170} Bizim SLE grubumuzda ise hastaların %15,5'inde anti-TPO ve %18'inde anti-TG pozitif saptanmış olup bu oranlarla uyumlu bulundu.

SLE aktivitesi ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. SLE hastalarında tiroid disfonksiyonunun varlığı altta yatan sistemik hastalığın etkisine (hasta ötiroid sendromu) veya kullanılan ilaçların etkilerine (kortikosteroid, immünosupresif ilaçlar gibi) bağlı olabilmektedir. Her iki hastalığın da benzer popülasyonda sık olması nedeni ile SLE'nin, tiroid disfonksiyonu için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı veya bunun tesadüfi bir bulgu olup olmadığı tartışma konusudur.⁶ Hipotiroidizm veya OİTH ile SLE klinik aktivitesi arasındaki ilişki birkaç çalışmada tanımlanmıştır.¹⁵¹ Hasta ötiroid sendromu olan SLE hastalarını olmayanlarla hastalık aktivitesi açısından karşılaştıran bir çalışmada SLEDAI indeksinin tiroid disfonksiyonu olan grupta yüksek (ötiroid sendromu olanlarda ortalama SLEDAI skoru 10,11; olmayanda 6,69; $p=0,03$) olduğu ama hastalık süresi açısından fark olmadığı bildirilmiştir.⁶ SLE hastalık aktivitesine göre 77 hastayı değerlendirilen başka bir çalışmada ise SLEDAI skoru 6 ve üzerinde olan hastalarda antitiroid antikor pozitifliği ve hipotiroidi sıklığı açısından aktivite ile ilişkili anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir.¹⁷¹ Çalışmamızda SLE aktivite ve hasar indeksleri incelendiğinde tiroid disfonksiyonu olan

hastalarda sadece SLEDAİ aktivite indeksinde sınırda anlamlı yükseklik saptandı (disfonksiyonu olanlarda aktivite skoru median: 4, olmayanlarda 3; $p=0.049$). Mader ve ark'nın yaptığı gibi SLEDAİ skoru anlamlılık sınırı 6 olarak alındığında da (skoru 6'nın altında olanlar %22,4, olmayanlar %36,8; $p=0.036$) benzer sonuç saptandı. OİTH olan ve olmayan gruplarda ise aktivite ve hasar indekslerinde fark saptanmadı.

Çalışmamızın retrospektif olması önemli bir sınırlılığımız olup her ne kadar bu konuda yapılmış pek çok çalışmaya göre hasta sayımız yüksek olsa da örneklem büyüklüğümüz de diğer bir sınırlılığımız olarak düşünülmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

OİTH ile tiroid disfonksiyonu sıklığını ve bunlara etki eden faktörleri araştırmayı amaçladığımız bu çalışmada tiroid disfonksiyonu %26,5 hastamızda saptanmış olup bu hastaların %55'i otoimmün tiroid hastalığı ile ilişkili idi. OİTH sıklığı ise %18,5 saptanmış olup bu hastalardan üçü hariç hepsinde Hashimoto tiroiditi (%17) mevcuttu. Ötiroid hasta sendromu kapsamına giren hiçbir hastamız yoktu. Hastaların %15,5'inde anti-TPO ve %18'inde anti-TG pozitif saptandı. Tiroid disfonksiyon ve OİTH sıklığımız literatürde bildirilen oranlarla uyumlu bulundu.

Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda nörolojik tutulum (tiroid hastalığı olanda %20,8, olmayanda %7,5; $p=0,017$), lenfopeni (sırasıyla %83, %63,9; $p=0,016$), hemolitik anemi (sırasıyla %15,1, %3,4; $p=0,006$) ve direk coombs pozitifliği (sırasıyla %54,7, %36,5; $p=0,034$) daha yüksek saptandı. Risk faktörleri incelendiğinde nörolojik tutulum ($OR=6,5$), hemolitik anemi ($OR=4,6$) ve direk coombs pozitifliğinin ($OR=2,2$) tiroid disfonksiyonunu arttırdığı, AFS ve kompleman düşüklüğünün ise azalttığı saptandı. Daha önce yapılmış çalışmadan farklı bulunan bu bulgular örneklem büyüklüğümüzün küçük olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda cinsiyet, hemolitik anemi varlığı, AFS antikor ve direk coombs pozitifliği ile OİTH arasında bir ilişki saptanmasına rağmen regresyon analizinde sadece hemolitik aneminin OİTH riskini 5,2 kat arttırdığı görüldü. Benzer şekilde Hashimoto tiroiditi ile cinsiyet, hemolitik anemi varlığı, AFS antikor ve direk coombs pozitifliği arasında bir ilişki bulundu.

Çalışmamızda SLE aktivite ve hasar indeksleri incelendiğinde tiroid disfonksiyonu olan hastalarda sadece SLEDAİ aktivite indeksinde sınırda anlamlı yükseklik saptandı (disfonksiyonu olanlarda aktivite skoru median: 4, olmayanlarda 3; $p=0,049$). SLEDAİ skoru 6'nın altında olanlar 6 ve üstü olan grupla karşılaştırıldığında (skoru 6'nın altında olanlar %22,4, olmayanlar %36,8; $p=0,036$) disfonksiyonu olanlarda yine aktivite daha yüksek saptandı. OİTH olan ve olmayan gruplarda ise aktivite ve hasar indekslerinde fark saptanmadı.

Çalışmamızın retrospektif olması önemli bir sınırlılığımız olup her ne kadar bu konuda yapılmış pek çok çalışmaya göre hasta sayımız yüksek olsa da örneklem büyüklüğümüz de diğer bir sınırlılığımız olarak düşünülmektedir.

Tiroid disfonksiyonu ve OİTH ile SLE ve SLE hastalık aktivitesi arasındaki nedensel ilişkileri aydınlatmak için daha büyük kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. ÖZET

Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında Otoimmün Tiroid Hastalıkları ile Tiroid Disfonksiyonunun Sıklığı ve Klinik Bulgularla İlişkisi

Giriş ve amaç: Sistemik lupus eritematozusda (SLE) tiroid disfonksiyonu ve otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) sık olarak bildirilmektedir. SLE hastalık aktivitesi ile tiroid hastalıkları arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bu çalışmada SLE hastalarında tiroid disfonksiyonu ve OİTH sıklığı ile bunların klinik bulgular ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları AD Romatoloji polikliniğinde takip edilen ve 1997’de revize edilmiş ACR kriterlerini karşılayan 18-75 yaş arası 200 SLE hastası alındı. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri, klinik bulguları, laboratuvar verileri ve kullandığı ilaçlar hastaların dosyalarından ve hastanenin veri tabanından elde edilmiştir. SLE hastalık aktivitesi için SLE Hastalık Aktivitesi İndeksi (SLEDAI)-2K, hasar için ise Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri (SLICC)/ACR Hasar İndeksi kullanıldı.

Bulgular: Hastalarımızın %18,5’inde OİTH, %26,5’inde tiroid disfonksiyonu saptandı. Tiroid disfonksiyonu olanlarda nörolojik tutulum ($p=0,017$), lenfopeni ($p=0,016$), hemolitik anemi ($p=0,006$) ve direk coombs pozitifliği ($p=0,034$) daha yüksek saptanırken OİTH olanlarda cinsiyet ($p=0,005$), hemolitik anemi ($p=0,001$), AFS antikoru ($p=0,032$) ve direk coombs pozitifliği ($p=0,023$) daha sıkı. Risk faktörleri incelendiğinde nörolojik tutulum (OR= 6,5), hemolitik anemi (OR= 4,6) ve direk coombs pozitifliğinin (OR= 2,2) tiroid disfonksiyonunu arttırdığı AFS ve kompleman düşüklüğünün ise azalttığı saptandı. OİTH riskini ise sadece hemolitik aneminin 5,2 kat arttırdığı görüldü.

Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda aktivitede sınırdan anlamlı yükseklik saptandı ($p=0,049$). SLEDAI skoru için 6 sınırı kullanıldığında da disfonksiyonu olanlarda aktivite daha yüksek saptandı ($p=0,036$).

Sonuç: SLE’de tiroid disfonksiyonu ve OİTH varlığı için nörolojik tutulum, hemolitik anemi ve direk coombs pozitifliği risk faktörleri olarak bulunmuştur. Hastalık aktivitesi için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Sistemik lupus eritematozus, tiroid disfonksiyonu, otoimmün tiroid hastalığı



8. ABSTRACT

The Frequency of Autoimmune Thyroid Diseases and Thyroid Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and its Relationship with Clinical Findings

Aim: Thyroid dysfunction and autoimmune thyroid disease (AITH) are frequently reported in systemic lupus erythematosus (SLE). The relationship between SLE disease activity and thyroid diseases is controversial. In this study, we aimed to investigate the frequency of thyroid dysfunction and AITH in SLE patients and their relationship with clinical findings and disease activity.

Materials and methods: 200 SLE patients aged 18-75 years, who were followed up in the Rheumatology outpatient clinic of Kocaeli University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine and met the ACR criteria which revised in 1997, were recruited. Demographic data, clinical findings, laboratory data and drugs used by the patients included in the study were obtained from the files of the patients and the database of the hospital. The SLE Disease Activity Index (SLEDAI)-2K was used for SLE disease activity, and the Systemic Lupus International Collaboration Clinics (SLICC)/ACR Damage Index was used for damage.

Results: AITH was detected in 18.5% of our patients, and thyroid dysfunction was found in 26.5%. Neurological involvement ($p=0.017$), lymphopenia ($p=0.016$), hemolytic anemia ($p=0.006$) and positivity for direct coombs ($p=0.034$) were found to be higher in patients with thyroid dysfunction, while gender ($p=0.005$), hemolytic anemia ($p=0.001$), APS antibody ($p=0.032$) and positivity for direct coombs ($p=0.023$) were more common in those with AITH. When the risk factors were examined, it was determined that neurological involvement (OR= 6.5), hemolytic anemia (OR= 4.6) and positivity for direct coombs (OR= 2.2) increased thyroid dysfunction, while APS and low complement decreased it. It was observed that only hemolytic anemia increased the risk of AITH by 5.2 times.

A borderline significant increase in activity was found in patients with thyroid dysfunction ($p=0.049$). When a limit of 6 was used for the SLEDAI score, activity was

found to be higher in those with dysfunction ($p=0.036$).

Conclusion: Neurological involvement, hemolytic anemia and direct coombs positivity were found to be risk factors for thyroid dysfunction and AITH in SLE. Larger prospective studies are needed for disease activity.

Key words: Systemic lupus erythematosus, thyroid dysfunction, autoimmune thyroid disease.



9. KAYNAKÇA

1. Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology*. 2019;158(3).
2. White RG, Bass BH, Williams E. Lymphadenoid goitre and the syndrome of systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1961;1(7173):368-373.
3. Hijmans W, Doniach D, Roitt IM, Holborow EL. Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid auto-immune disease. *Br Med J*. 1961;2(5257):909-914.
4. TUNBRIDGE WMG, EVERED DC, HALL R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977;7(6):481-493.
5. Ferrari SM, Elia G, Virili C, Centanni M, Antonelli A, Fallahi P. Systemic lupus erythematosus and thyroid autoimmunity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8(JUN):138.
6. Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, Ghosh A. The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):73-78.
7. Bertsias George et al. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. *Eular On-line Course on Rheumatic Diseases*. 2012;(1909).
8. Hahn BH. Systemic Lupus Erythematosus | Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e.
9. Vaillant AAJ, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. *European Handbook of Dermatological Treatments, Third Edition*. Published online August 11, 2021:547-560.
10. Deng Y, Tsao BP. Advances in lupus genetics and epigenetics. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(5):482.
11. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2100-2110.
12. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1251-1262.
13. Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(12):740-751.

14. Cutolo M, Sulli A, Straub RH. Estrogen metabolism and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2012;11(6-7).
15. Lahita RG. Sex hormones and the immune system--Part 1. Human data. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1990;4(1):1-12.
16. Blomberg J, Nived O, Pipkorn R, Bengtsson A, Erlinge D, Sturfelt G. Increased antiretroviral antibody reactivity in sera from a defined population of patients with systemic lupus erythematosus. Correlation with autoantibodies and clinical manifestations. *Arthritis Rheum.* 1994;37(1):57-66.
17. Via CS, Handwerker BS. B-cell and T-cell function in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 1993;5(5):570-574.
18. Lehmann P, Hölzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(2 Pt 1):181-187.
19. Yung R, Powers D, Johnson K, et al. Mechanisms of drug-induced lupus. II. T cells overexpressing lymphocyte function-associated antigen 1 become autoreactive and cause a lupuslike disease in syngeneic mice. *J Clin Invest.* 1996;97(12):2866-2871.
20. Crow MK. Bölüm 274 Sistemik Lupus Eritematozus. 24 Ed. *Goldman's Cecil Medicine Ed. L. Goldman, Schafer, A. I.*; 2015.
21. Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory. *Pain Med.* 2003;4(1):39-50.
22. Budhram A, Chu R, Rusta-Sallehy S, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2014;23(11):1156-1163.
23. Jarukitsopa S, Hoganson DD, Crowson CS, et al. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus and Cutaneous Lupus in a Predominantly White Population in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(6):817.
24. Grönhagen CM, Gunnarsson I, Svenungsson E, Nyberg F. Cutaneous manifestations and serological findings in 260 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19(10):1187-1194.
25. Lee HJ, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity.* 2006;39(6):433-444.
26. YELL JA, MBUAGBAW J, BURGE SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology.* 1996;135(3):355-362.

27. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Freitas JP, Marques Gomes M, Filipe P. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;2012(1).
28. Rhodes B, Gordon C. Clinical features of systemic lupus erythematosus In: Gordon C, Isenberg D, eds. *Systemic Lupus Erythematosus*. 1st ed. Oxford, UK: Oxford University Press. Published online 2016:45-62.
29. Wysenbeek AJ, Guedj D, Amit M, Weinberger A. Rash in systemic lupus erythematosus: prevalence and relation to cutaneous and non-cutaneous disease manifestations. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(6):717-719.
30. Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(12):1124-1137.
31. Dall'Era M. Systemic lupus erythematosus. In: Imboden JB, Hellmann, D.B., Stone, J.H., ed. *Current Diagnosis & Treatment Rheumatology*. 3rd ed: McGraw-Hill. Published online 2013:187-203.
32. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):369-378.
33. Isenberg D, Lesavre P. Lupus nephritis: assessing the evidence, considering the future. *Lupus.* 2007;16(3):210-211.
34. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745.
35. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int.* 2004;65(2):521-530.
36. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus — Old and new. *Autoimmun Rev.* 2013;12(7):784-791.
37. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun.* 2016;74:139-160.
38. Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G, Bastian HM, Fessler BJ, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort, XXXVII: association of lymphopenia with clinical manifestations, serologic abnormalities, disease activity, and damage accrual. *Arthritis Rheum.* 2006;55(5):799-806.
39. Muscal E, Brey RL. Neurological Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adults. *Neurol Clin.* 2010;28(1):61.

40. Gordon C, Alarcón GS, Straaton K v, et al. THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY NOMENCLATURE AND CASE DEFINITIONS FOR NEUROPSYCHIATRIC LUPUS SYNDROMES ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599-608.
41. Moore E, Huang MW, Putterman C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(2):152-158.
42. Alessi H, Dutra LA, Braga-Neto P, et al. Neuropsychiatric Lupus in clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(12):1021-1030.
43. Amarnani R, Yeoh SA, Denny EK, Wincup C. Lupus and the Lungs: The Assessment and Management of Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7.
44. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*. 2010;31(3):479-488.
45. Paul F. Dellaripa, Aryeh Fischer, Kevin R. Flaherty. *Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease*.
46. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(4):469-480.
47. Sturfelt G, Eskilsson J, Nived O, Truedsson L, Valind S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. A study of 75 patients from a defined population. *Medicine*. 1992;71(4):216-223.
48. Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(1):51-60.
49. Rosenbaum E, Krebs E, Cohen M, Tiliakos A, Derk CT. The spectrum of clinical manifestations, outcome and treatment of pericardial tamponade in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study and literature review. *Lupus*. 2009;18(7):608-612.
50. Dhakal BP, Kim CH, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart failure in systemic lupus erythematosus. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(3):187-197.
51. Tselios K, Urowitz MB. Cardiovascular and Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3).
52. Petri M, Spence D, Bone LR, Hochberg MC. Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and preventive practices. *Medicine*. 1992;71(5):291-302.

53. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 1992;93(5):513-519.
54. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):2971-2977.
55. Cunningham ET, Tabbara KF, Zierhut M. Systemic Lupus Erythematosus and the Eye. <https://doi.org/101080/0927394820181539589>. 2018;26(8):1143-1145.
56. Trimble RB, Townes AS, Robinson H, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus (SLE) evaluation in early diagnosed SLE and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1974;17(2):184-188.
57. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-2686.
58. Bakula M, Čikeš N, Anić B. Validation of the new classification criteria for systemic lupus erythematosus on a patient cohort from a national referral center: a retrospective study. *Croat Med J.* 2019;60(4):333-344.
59. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48-49:10-13.
60. Aringer M. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2020;110.
61. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(12):2243-2254.
62. Lehmann P, Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2009;8(6):456-461.
63. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, 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):809-813.
64. Wang X, Xia Y. Anti-double Stranded DNA Antibodies: Origin, Pathogenicity, and Targeted Therapies. *Front Immunol.* 2019;10(JULY).
65. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2017;76:10-20.
66. Lehmann P, Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2009;8(6):456-461.

67. Hochman J, Gladman DD. Hormone replacement therapy in women with systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease. Published online 2009.
68. Toloza SMA, Cole DEC, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010;19(1):13-19.
69. Shaikh MF, Jordan N, D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(1):78-83.
70. Horizon AA, Wallace DJ. Risk:benefit ratio of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3(4):273-278.
71. Davis LS, Reimold AM. Research and therapeutics-traditional and emerging therapies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl_1):I100-I113.
72. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14-25.
73. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20-28.
74. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, Lum F. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1386-1394.
75. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6).
76. Sato E. Methotrexate therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(3):162-164.
77. Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2006;70(4):732-742.
78. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):825-835.
79. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(5):1103-1112.
80. Davis LS, Reimold AM. Research and therapeutics-traditional and emerging therapies in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl_1):I100-I113.
81. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986;314(10):614-619.

82. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrler JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem. *Drugs*. 1991;42(5):781-795.
83. Conti F, Priori R, Alessandri C, Spinelli FR, Medda E, Valesini G. Safety profile and causes of withdrawal due to adverse events in systemic lupus erythematosus patients treated long-term with cyclosporine A. *Lupus*. 2000;9(9):676-680.
84. Zucchi D, Elefante E, Schilirò D, et al. One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(1):4-14.
85. Navarra S v., Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-731.
86. Maier WP, Gordon DS, Howard RF, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia. *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1233-1239.
87. Gordon CJ, Becker P, Padnos B. Comparison of heat and cold stress to assess thermoregulatory dysfunction in hypothyroid rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279(6).
88. Spencer CA, Lopresti JS, Patel A, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(2):453-460.
89. Centanni M, Benvenga S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(12):1289-1301.
90. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215.
91. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: how should it be managed? *Treat Endocrinol*. 2002;1(4):211-216.
92. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6).
93. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(1):55-68.
94. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician*. 2012;86(3):244-251.
95. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara: Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık; Published online 2019.

96. Mehta V, Savino JA. Surgical management of the patient with a thyroid disorder. *Clin Geriatr Med*. 1995;11(2):291-309.
97. İşgör A. Tiroid fizyolojisi. İşgör A (ed). *Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. 1. Baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık. Published online 2000:69-122.
98. Fade J v., Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34(1):77-84.
99. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1249-1252.
100. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131.
101. Gurgul E, Sowinski J. Primary hyperthyroidism--diagnosis and treatment. Indications and contraindications for radioiodine therapy. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2011;14(1):29-32.
102. Reid JR, Wheeler SF. Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2005;72(4).
103. Vitti P, Rago T, Tonacchera M, Pinchera A. Toxic multinodular goiter in the elderly. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(10 Suppl):16-18.
104. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21(6):593-646.
105. Singer PA, Cooper DS, Ladenson PW, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA*. 1995;273(10):808-812.
106. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:82-90.
107. Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-499.
108. Sawin CT. The heritage of Dr. Hakaru Hashimoto (1881-1934). *Endocr J*. 2002;49(4):399-403.
109. Falk SA. *Thyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy*.; 1997.
110. Zaletel K, Gaberšček S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Curr Genomics*. 2011;12(8):576.

111. Jaume JC, Guo J, Pauls DL, et al. Evidence for genetic transmission of thyroid peroxidase autoantibody epitopic "fingerprints." *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(4):1424-1431.
112. Marinkovic T, Garin A, Yokota Y, et al. Interaction of mature CD3+CD4+ T cells with dendritic cells triggers the development of tertiary lymphoid structures in the thyroid. *Journal of Clinical Investigation.* 2006;116(10):2622.
113. Heufelder AE, Hay ID. Evidence for autoimmune mechanisms in the evolution of invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma). *The clinical investigator* 1994 72:10. 1994;72(10):788-793.
114. Anil C, Goksel S, Gursoy A. Hashimoto's thyroiditis is not associated with increased risk of thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a single-center prospective study. *Thyroid.* 2010;20(6):601-606.
115. Amino N. Autoimmunity and hypothyroidism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1988;2(3):591-617.
116. Erdogan M, Erdem N, Cetinkalp S, et al. Demographic, clinical, laboratory, ultrasonographic, and cytological features of patients with Hashimoto's thyroiditis: results of a university hospital of 769 patients in Turkey. *Endocrine.* 2009;36(3):486-490.
117. Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(12):724-734.
118. Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2594-2605.
119. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26(10):1343-1421.
120. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):2986-2993.
121. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, Melillo RM. Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;321(1):94-102.
122. Wellby ML, Kennedy JA, Pile K, True BS, Barreau P. Serum interleukin-6 and thyroid hormones in rheumatoid arthritis. *Metabolism.* 2001;50(4):463-467.
123. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350(20):2068-2079.
124. Libman IM, Sun K, Foley TP, Becker DJ. Thyroid autoimmunity in children with features of both type 1 and type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2008;9(4 Pt 1):266-271.

125. Akbar DH, Ahmed MM, Al-Mughales J. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in Saudi type 2 diabetics. *Acta Diabetol.* 2006;43(1):14-18.
126. Gronich N, Deftereios SN, Lavi I, Persidis AS, Abernethy DR, Rennert G. Hypothyroidism is a Risk Factor for New-Onset Diabetes: A Cohort Study. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1657-1664.
127. Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(1):131-144.
128. Pracyk JB, Slotkin TA. Thyroid hormone differentially regulates development of beta-adrenergic receptors, adenylate cyclase and ornithine decarboxylase in rat heart and kidney. *J Dev Physiol.* 1991;16(4):251-261.
129. Duyff RF, van den Bosch J, Laman DM, Potter Van Loon BJ, Linssen WHJP. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68(6):750-755.
130. Posselt RT, Coelho VN, Pigozzo DC, et al. Prevalence of thyroid autoantibodies in patients with systematic autoimmune rheumatic diseases. Cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2017;135(6):535-540.
131. Lazarus MN, Isenberg DA. Development of additional autoimmune diseases in a population of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(7):1062-1064.
132. Robazzi TCMV, Adan LF. Ocorrência de doenças autoimunes tireoidianas em pacientes com doenças reumáticas [Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases]. *Rev Bras Reumatol.* Published online 2012;52(3):423-430.
133. D'Arbonneau F, Ansart S, le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome: A Long-Term Followup Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2003;49(6):804-809.
134. Zeher M, Horvath IF, Szanto A, Szodoray P. Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjögren's syndrome. *Thyroid.* 2009;19(1):39-45.
135. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value. *Autoimmunity.* 2008;41(1):111-115.
136. Przygodzka M, Filipowicz-Sosnowska A. Prevalence of thyroid diseases and antithyroid antibodies in women with rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(1-2):39-44.
137. Crowson CS, Liao KP, Davis JM, et al. Rheumatoid Arthritis and Cardiovascular Disease. *Am Heart J.* 2013;166(4):622.
138. Raterman HG, van Halm VP, Voskuyl AE, Simsek S, Dijkmans BAC, Nurmohamed MT. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):229-232.

139. Chan ATY, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(3):353-354.
140. Walker DJ, Griffiths M, Griffiths ID. Occurrence of autoimmune diseases and autoantibodies in multicase rheumatoid arthritis families. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(4):323-326.
141. Andonopoulos AP, Siambi V, Makri M, Christofidou M, Markou C, Vagenakis AG. Thyroid function and immune profile in rheumatoid arthritis. A controlled study. *Clin Rheumatol*. 1996;15(6):599-603.
142. Shiroky JB, Cohen M, Ballachey ML, et al. Thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: a controlled prospective survey. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(6):454.
143. Magnus JH, Birketvedt T, Haga HJ. A prospective evaluation of antithyroid antibody prevalence in 100 patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1995;24(3):180-182.
144. Molteni M, Barili M, Eisera N, et al. Anti-thyroid antibodies in Italian scleroderma patients: association of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies with HLA-DR15. *Clin Exp Rheumatol*. 1997;15(5):529-534.
145. Lange U, Boss B, Teichmann J, et al. Thyroid disorders in female patients with ankylosing spondylitis. *Eur J Med Res*. 1999;4(11):468-474.
146. Acay A, Ulu M, Ahsen A, et al. Assessment of thyroid disorders and autoimmunity in patients with rheumatic diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(3):182-186.
147. Weetman AP, Walport MJ. The association of autoimmune thyroiditis with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1987;26(5):359-361.
148. Namjou B, Kelly JA, Kilpatrick J, et al. Linkage at 5q14.3-15 in multiplex systemic lupus erythematosus pedigrees stratified by autoimmune thyroid disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3646-3650.
149. Robazzi TCMV, Adan LFF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol*. 2012;52(3):417-430.
150. Markenson JA. Rheumatic manifestations of endocrine diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(1):64-71.
151. Boey ML, Fong PH, Lee JSC, Ng WY, Thai AC. Autoimmune thyroid disorders in SLE in Singapore. *Lupus*. 1993;2(1):51-54.
152. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.

153. Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(5):685-708.
154. Rasaei N, Shams M, Kamali-Sarvestani E, Nazarinia MA. The Prevalence of Thyroid Dysfunction in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(12):17298.
155. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and race-specific incidence/prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(10):675-680.
156. Franco JS, Amaya-Amaya J, Molano-González N, et al. Autoimmune thyroid disease in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):943-950.
157. Wei S, Yang Z, Xie S, et al. Autoimmune Thyroid Disease in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A 7-year Retrospective Study in China. *Am J Med Sci*. 2018;356(4):344-349.
158. al Arfaj AS, Khalil N. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus*. 2009;18(5):465-473.
159. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, et al. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the "Euro-Lupus Project." *Autoimmun Rev*. 2006;5(3):180-186.
160. Tikly M, Burgin S, Mohanlal P, Bellingan A, George J. Autoantibodies in black South Africans with systemic lupus erythematosus: spectrum and clinical associations. *Clin Rheumatol*. 1996;15(3):261-265.
161. Alarcón GS, Friedman AW, Straaton K v., et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. LUPus in MInority populations: NATure vs. Nurture. *Lupus*. 1999;8(3):197-209.
162. Taraborelli M, Leuenberger L, Lazzaroni MG, et al. The contribution of antiphospholipid antibodies to organ damage in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(12):1365-1368.
163. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009;18(10):889-893.
164. Liu Y chuan, Lin W ya, Tsai M chin, Fu L shien. Systemic lupus erythematosus and thyroid disease - Experience in a single medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(3):480-486.

165. Lin WY, Chang CL, Fu LS, Lin CH, Lin HK. Systemic lupus erythematosus and thyroid disease: A 10-year study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(6):676-683.
166. Luo W, Mao P, Zhang L, Yang Z. Association between systemic lupus erythematosus and thyroid dysfunction: a meta-analysis. *Lupus.* 2018;27(13):2120-2128.
167. Appenzeller S, Pallone AT, Natalin RA, Costallat LTL. Prevalence of thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(3):117-119.
168. Posselt RT, Coelho VN, Skare TL. Hashimoto thyroiditis, anti-thyroid antibodies and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):186-193.
169. Yun JS, Bae JM, Kim KJ, et al. Increased risk of thyroid diseases in patients with systemic lupus erythematosus: A nationwide population-based Study in Korea. *PLoS One.* 2017;12(6).
170. Weetman AP, Walport MJ. The association of autoimmune thyroiditis with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1987;26(5):359-361.
171. Mader R, Mishail S, Adawi M, Lavi I, Luboshitzky R. Thyroid dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): relation to disease activity. *Clin Rheumatol.* 2007;26(11):1891-1894.