

# Sistemik lupus eritematozusta antikor ve klinik bulgular arasındaki ilişkinin araştırılması

## Relationship between antibodies and clinical manifestations in systemic lupus erythematosus

Reyhan Bilici Salman<sup>1</sup>, Seminer Haznedaroğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı ekstrakte edilebilir nükleer antikorlar (ENA) ile sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarından oluşan bir kohorttaki klinik belirtiler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Yöntem:** Çalışmaya romatoloji polikliniğinde takip edilen 2012 SLE sınıflandırma kriterlerini karşılayan 187 erişkin hasta dahil edildi. Ayrıntılı tıbbi öykü, muayene ve laboratuvar incelemeleri kaydedildi. Hastaların tanı anında serumlarında bulunan otoantikorların [antinükleer antikor, anti-dsDNA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm ve anti-ribonükleoproteinler (RNP)] analizleri üniversite hastanesi rutin klinik immünoloji laboratuvarı tarafından yapıldı.

**Bulgular:** Ortanca yaş 38 yılı ve 176 (%94,1) hasta kadındı. Ortanca hastalık süresi ise 120 aydı. Ortalama serum anti-dsDNA, kompleman 3 ve 4 seviyeleri sırasıyla 211,7 IU/μL, 78 mg/dL ve 12,3 mg/dL olarak bulundu. Bu hastalarda en sık görülen klinik bulgu muskuloskeletal bozukluklar (%60,4), sonrasında sırası ile mukokutanöz bozukluklar (%57,8), nefrit (%37,4), hematolojik (%18,7) ve nörolojik bozukluklar olarak görüldü (%12,3). SLE olgularının sırasıyla %15, %24, %26,7 ve %11,8'inde anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro ve anti-La pozitifliği vardı. Çok değişkenli analizde diskoid raşın anti-Sm pozitifliği ile, Raynaud fenomeninin ve oral ülserin anti-RNP pozitifliğiyle, alopesi, lupus pnömonisi ve perikarditin anti-Ro pozitifliğiyle ve plöritin anti-La pozitifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

**Sonuç:** ENA'lara karşı oluşan antikorların varlığı SLE'li hastaların takibinde oluşabilecek bulguları predikte edebilir ve takipte yarar sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik lupus eritematozus, klinik özellikler, immünolojik özellikler

### Abstract

**Objective:** To investigate the role between antibodies to extractable nuclear antigens (ENA) and clinical manifestations in a cohort of systemic lupus erythematosus (SLE) patients.

**Methods:** The study included 187 adult patients with a diagnosis of SLE. Patients fulfilled the 2012 classification criteria for SLE. Full medical history, general examination, and laboratory investigations were recorded. Analyses of the autoantibodies [antinuclear antibody, anti-dsDNA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm and anti-ribonucleoproteins (RNP)] in the serum of the patients at diagnosis were also undertaken by the routine clinical immunology laboratory at University Hospital.

**Results:** The median age was 38 years, and 176 (94.1%) patients were women. Median disease duration was 120 months. Median levels of serum anti-dsDNA, complement 3 and 4 were found 211,7 IU/μL, 78 mg/dL and 12,3 mg/dL. The most frequent clinical manifestation of these patients was musculoskeletal disorders (60.4%) the others were mucocutaneous disorders, respectively (57.8%), nephritis (37.4%), haematological (18.7%), neurological disorders (12.3%). Anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro and anti-La positivity were found in 15%, 24%, 26.7% and 11,8% of SLE cases. Multivariable analysis revealed that discoid rash was independent predictors of anti-Sm positivity; Raynaud phenomenon and oral ulcer were independent predictors of anti-RNP positivity; alopecia, lupus pneumonia and pericarditis were independent predictors of anti-Ro positivity and pleuritis was independent predictors of anti-La positivity.

**Conclusion:** Presence of antibodies against ENAs may predict findings that may occur in the follow-up in patients with SLE and It may be useful for follow-up.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, clinical characteristics, immunological characteristics

### İletişim / Correspondence:

Reyhan Bilici Salman MD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 596 30 83 E-posta: drreyhanbilici@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2523-1695

Geliş Tarihi / Received: 28.02.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 30.05.2022

**Atıf / Cite this article as:** Bilici Salman R, Haznedaroğlu S. Relationship between antibodies and clinical manifestations in systemic lupus erythematosus. Ulus Romatol Derg 2022;14(2):66-73

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2022 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



## Giriş

Sistemik lupus eritematozus (SLE) klinik ve serolojik bulguların heterojen bir spektrumu ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. Anti-nükleer antikorlar (ANA) ve ekstrakte edilebilir nükleer antijenlere (ENA) karşı oluşan antikorlar SLE'li hastalarda oldukça değişken bir şekilde ortaya çıkabilir ve hastalığın oluşturduğu patolojik değişikliklere doğrudan katkıda bulunduğu gösterilmiştir.<sup>[1]</sup> Otoantikorlar hastalık patogenezinin merkezinde olduğu için, gelişimleri klinik hastalıktan önce oluşabilir veya hastalıkla birlikte olabilir.<sup>[2]</sup> Anti-çift sarmallı DNA antikorunu (anti-dsDNA) ise sistemik lupuslu kişilerin yaklaşık %30'unda bulunan spesifik bir ANA antikorudur ve patogeneze direkt role sahiptir. Sağlıklı bireylerin %1'inden daha azında bu antikor bulunur ve bu da sistemik lupus tanısını doğrulamada yardımcı olur. Anti-dsDNA antikorlarının varlığı genellikle lupus nefriti düşündürür ve hastalık aktif olduğunda, özellikle böbreklerde, genellikle yüksek miktarda anti-dsDNA antikorunu bulunur. Ancak anti-dsDNA testi, lupus aktivitesini izlemek için kullanılamaz, çünkü anti-dsDNA herhangi bir klinik aktivite olmaksızın mevcut olabilir.<sup>[3]</sup> 2019 Avrupa Romatizma Birliği/Amerikan Romatoloji Derneği kriterlerine göre SLE tanısında ve sınıflandırmada immünolojik parametreler kullanılabilir ve ENA'lar içerisinde anti-Smith antijenler (Sm) antikor varlığı bu anlamda önem arz etmektedir.<sup>[4]</sup>

Literatürde ENA'ya karşı oluşan antikorlar ile SLE'deki hastalık aktivitesi arasındaki ilişki çok net olarak gösterilememiştir.<sup>[5]</sup> Anti-ENA antikorlarının primer antijenik hedefleri U1-ribonükleoproteinler (RNP), Sm, topoizomeraz I, Jo-1, Ro (SS-A) ve La'dır (SS-B).<sup>[6]</sup> SLE nadiren negatif bir ANA ile birliktelik göstermektedir. ENA'ya karşı oluşan antikorlar bazen negatif ANA'ya rağmen istenebilmektedir ve SLE veya diğer bağ doku hastalıklarının diğer formlarının tanısına katkıda bulunabilmektedir.<sup>[7]</sup> Sm'leri küçük nükleer RNA'lar ile kompleks oluşturmuş nükleer non-histon protein serileridir.<sup>[8]</sup> Anti-Sm antikorları çoğunlukla sadece SLE hastalarında bulunur. SLE hastalarının sadece %25-30'unda saptanabildikleri için sensitiviteyi çok yüksek olmasa da spesifiteyi oldukça yüksektir ve hastalık tanısını dışlamada başarılı olmasa da, hastalık tanısını koymada oldukça yararlıdır.<sup>[9]</sup> Anti-RNP sadece U1-RNA içeren antijenlere bağlanır ve SLE'li kişilerde yaygın olarak anti-Sm antikorları ile birlikte bulunur. Lupuslu kişilerde anti-RNP antikorlarının insidansı yaklaşık %25 iken sağlıklı bireylerin %1'inden azında bu antikor bulunur. Bununla birlikte, anti-dsDNA ve anti-Sm antikorlarının aksine, anti-RNP antikorları lupusa özgü değildir; romatoid artrit, sistemik skleroz, Sjögren sendromu ve polimiyozit gibi diğer romatizmal durumlarda bulunabilirler. Anti-Sm ve anti-

RNP antikorlarının varlığının tanıyla birlikte çeşitli klinik prezentasyonlarla ilişkili olduğu gösterildiği için başlangıçta pozitif olmaları takipte önem arz etmektedir. Bununla birlikte, anti-RNP antikorları, Raynaud fenomeni olan hastalarda daha yaygındır ve daha hafif böbrek tutulumu ile ilişkilidir. Aksine, anti-Sm antikorları böbrek tutulumunun şiddeti ve aktivitesi ile ilişkilidir.<sup>[10]</sup> Anti-Ro (SS-A) ve La (SS-B) antikorları küçük nükleer RNA'lar ile kompleks oluşturmuş hücrel proteinleri hedef almaktadır. Anti-Ro/SSA ve Anti-La/SSB, çoğunlukla SLE ve primer Sjögren sendromu olan kişilerde bulunan antikorlardır. Anti-Ro ve anti-La sistemik skleroz, romatoid artrit ve polimiyozit gibi diğer romatizmal hastalıklarda da görülebilir ve sağlıklı bireylerin yaklaşık %15'inde düşük titrelerde bulunur.<sup>[9]</sup> Konjenital kalp bloklu bebeğe sahip annelerin %80'inde romatizmal hastalık olmasa bile anti-Ro/SS A ve anti-La/SS B antikorları görülebilir.<sup>[9]</sup> Tüm seropozitif annelerin ise, sadece %1'inde neonatal lupus sendromu veya konjenital kalp bloğu izlenmiştir.

ENA'ya karşı oluşan antikorlar, SLE tanısı koydurmanın yanında hastalığın prognozu ve klinik bulgular hakkında fikir vermektedir. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalar ise oldukça kısıtlı olup yeni çalışmalara gereklilik olduğu düşünülmüştür. Bizim bu çalışmadaki amacımız SLE hastalarında ENA'ya karşı oluşan antikorların klinik belirtiler ile arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya 2015 Ocak ve 2020 Aralık tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniği'ne ayaktan başvuran SLE hastaları dahil edilmiştir. Çalışmada 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics klasifikasyon kriterlerine göre SLE kriterlerini karşılayan 187 yetişkin hasta değerlendirilmiştir. Detaylı bir anamnez ve genel muayene ile tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, idrar analizi, 24 saatlik üriner proteinler, serum kompleman düzeyleri (C3 ve C4) gibi laboratuvar araştırmaları tüm hastalarda gerçekleştirildi. Romatoid faktör ve anti-CCP her hastaya bakılmadığı için analizlere dahil edilmedi. Klinik bulgular kümülatif olarak değerlendirildi. Laboratuvar değerlerinde ise tanı anındakiler kaydedildi. Otoantikorlardan anti-nükleer antikorlar indirekt immün floresan yöntemiyle, anti-dsDNA mikroeliza yöntemiyle ayrıca anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-Sm ve anti-RNP immüblot yöntemiyle üreticinin önerisi doğrultusunda üniversite hastanesindeki rutin klinik immünoloji laboratuvarındaki hasta serumlarında analiz edildi. Anti fosfolipid antikor sendromu tanı kriterleri; 12 hafta aralıkla bakılan antifosfolipid antikorları (lupus-antikoagülan, antikardiolipin IG, M ve anti-β2-glikoprotein IG, M)

varlığında vasküler tromboz ve/veya gebelik morbiditesinin olmasıdır.<sup>[11]</sup>

Floresan şiddeti negatif kontrol (0) ve pozitif kontrol (+4) baz alınarak +1'den +4'e kadar semikantitatif olarak değerlendirildi. Bant yoğunlukları EUROLINE SCAN programı kullanılarak değerlendirildi. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (kabul tarihi: 21.09.2020, karar no: 639) kabul edilmiş ve Helsinki Bildirgesi'nde ileri sürülen ilkelere uygun olarak yürütülmüştür. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

### **İstatistiksel Analiz**

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için SPSS 22 istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) ile sunulmuştur. Bu çalışmada SLE klinik ve laboratuvar bulguları ile anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro ve anti-La arasında öncelikle ki-kare ve Student's t-testleri yapıldı ve istatistiksel olarak anlamlı olanlar için lojistik regresyon analizleri yapıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunanlar çok değişkenli analizde tekrar değerlendirildi. Bu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

### **Bulgular**

SLE'li hastaların demografik klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de sunulmuş olup, ortanca yaşları 38 yıl idi ve 176'sı (%94,1) kadındı. SLE tanı yaşı 28 yıl olarak bulunmuştur. Ortanca hastalık süreleri ise 120 aydı. Semptom süreleri de 120 ay olup, ortanca hastalık süresi ile eşit olarak saptandı.

Hastalarda %60,4 ile en sık muskuloskeletal bozukluklar izlenmiş olup sonrasında sırasıyla mükokütanöz bozukluklar %57,8, nefritler %37,4, hematolojik bozukluklar %33,2, vasküler bozukluklar %23,5, nörolojik bozukluklar %12,3 ve serozal bulgular ise %9,1'inde görülmüştür. SLE hastaları içerisinde, lökopenisi olanlar 45 (%24,1), hemolitik anemisi olanlar 42 (%22,5), trombositopenisi olanlar ise 17 (%9,1) idi.

SLE'li hastalarda anti nükleer antikor pozitifliği titreleri ve ENA'ya karşı oluşan antikorlar Tablo 2'de sunulmuş olup, anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro ve anti-La pozitifliği sırasıyla %15, %24, %26,7 ve %11'dir.

Anti-Sm pozitif ve negatif SLE hastalarında öncelikle tek değişkenli analizde anlamlı olan konstitusyonel bulgular, diskoid raş, perikardit ve overlap varlığına göre hasta sayıları

ve yüzdeleri Tablo 3'te bildirildi. Sonrasında çok değişkenli analizde diskoid raşın anti-Sm pozitifliği ile (Tablo 4) ilişkili olduğu izlendi. Anti-RNP pozitif ve negatif SLE hastalarında tek değişkenli analizde anlamlı olan Raynaud fenomeni ve oral ülser varlığına göre hasta sayıları ve yüzdeleri Tablo 5'te bildirildi ve her ikisinin de çok değişkenli analizde anti-RNP pozitifliği ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 6). Anti-Ro pozitif ve negatif SLE hastalarında tek değişkenli analizde anlamlı olan alopesi, kuru ağız, kuru göz, Raynaud fenomeni, lupus pnömonisi, plörit ve perikardit varlığına göre hasta sayıları ve yüzdeleri Tablo 7'de bildirildi ve alopesi, lupus pnömonisi ve perikarditin çok değişkenli analizde anti-Ro pozitifliği ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 8). Anti-La pozitif ve negatif SLE hastalarında tek değişkenli analizde anlamlı olan baş ağrısı, plörit, perikardit ve overlapın varlığına göre hasta sayıları ve yüzdeleri Tablo 9'da bildirildi ve plöritin anti-La pozitifliği (Tablo 10) ile ilişkili olduğu gösterildi.

Ortanca serum anti-dsDNA, kompleman 3 ve 4 düzeyleri sırasıyla 211,7 IU/ $\mu$ L, 78 mg/dL ve 12,3 mg/dL olarak bulunmuştur. Referans aralıkları sırası ile anti-ds-DNA (100-800 IU/ $\mu$ L), C3 (79-152 mg/dL) ve C4 (16-38 mg/dL) idi. Anti-dsDNA pozitif saptanan (>100 IU/ $\mu$ L) hasta sayısı 134 olup hastaların %71,7'sidir. Kompleman 3 düzeyi düşük olanların sayısı 97 olup oranları %51,9 idi, kompleman 4 düşüklüğü ise 141 hastada (%75,4) izlenmiştir.

### **Tartışma**

Biz bu retrospektif SLE kohortumuzda yaptığımız araştırmada, ENA'ya karşı oluşan antikorların hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile olan ilişkisini araştırdık. Özellikle SLE'de, ENA otoantikorlarının patogeneze potansiyel önemi ve hastalığın klinik başlangıcından önce ortaya çıktığı bilinmektedir. Öncelikle ANA, anti-Ro, anti-La ve antikardiyolipin antikorları, sonrasında anti-ds DNA antikorları, ardından da anti-Sm ve anti-RNP antikorları ortaya çıkar.<sup>[12-14]</sup> Ayrıca, asemptomatik SLE'lilerde hastalık başlangıcından önce ilerleyici bir spesifik otoantikor birikimi, hastalığın gidişatı ile ilgili fikir verilebilir.<sup>[12]</sup> Anti-Ro, anti-La, antikardiyolipin antikor ve ANA aslında nispeten yaygın ama otoimmün romatizmal hastalık belirtileri olmayan normal kişilerde de saptanabilen antikorlardır. Buna karşılık, anti-dsDNA, anti-Sm ve anti-RNP antikorları ise normal kişilerde çok nadirdir.<sup>[15,16]</sup>

Bizim çalışmamızda anti-Ro pozitifliği %27, anti-RNP %24, anti-Sm %15 ve anti-La %11 olarak bulunmuştur. Literatürde 552 SLE hastası ile yapılan bir çalışmada ANA %99,8, ardından anti-dsDNA %81,3, anti-SSA/Ro %58,7, anti-RNP %36,8, anti-Sm %35,7 ve anti-SSB/La %15 hastada pozitif olarak saptanmıştır.<sup>[17]</sup>

**Tablo 1.** Sistemik lupus eritematozuslu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

<b>Değişkenler</b>	<b>SLE hastaları</b>	<b>SLE hastaları</b>
<b>Medyan (çeyrekler arası aralık) ya da n (%)</b>	<b>n=187</b>	<b>(%)</b>
<b>Demografik özellikler</b>		
Yaş, yıl	38 (31-47)	
Tanı yaşı, yıl	28 (21-36)	
Kadın cinsiyet	176	94,1
Hastalık süresi, ay	120 (60-180)	
Semptom süresi, ay	120 (81-180)	
<b>Mukokütanöz</b>	<b>108</b>	<b>57,8</b>
Sicca semptomları	55	29,4
Malar raş	92	49,2
Diskoid raş	9	4,8
Oral ülser	23	12,3
Fotosensitivite	118	63,1
Raynaud fenomeni	52	27,8
Livedo retikülaris	13	7
Alopesi	42	22,5
<b>Musküloskeletal</b>	<b>113</b>	<b>60,4</b>
Artrit	103	55,1
Myalji	39	20,9
<b>Nefrit</b>	<b>70</b>	<b>37,4</b>
<b>Hematolojik bozukluk</b>	<b>35</b>	<b>18,7</b>
<b>Serozal</b>	<b>17</b>	<b>9,1</b>
Plörit	14	7,5
Perikardit	9	4,8
Miyokardit	4	2,1
Lupus pnömoni	10	5,3
<b>Nörolojik bozukluk</b>	<b>23</b>	<b>12,3</b>
Baş ağrısı	8	4,3
Periferik nöropati	16	8,6
<b>Vasküler bozukluk</b>	<b>44</b>	<b>23,5</b>
Düşük öyküsü	33	17,6
Tromboz öyküsü	16	8,5
AFAS	27	14,4
Konstitusyonel semptomlar	104	55,6
Vaskülit	3	1,6
Otoimmün hepatit	5	2,7
<b>İmmünolojik bozukluk</b>	<b>171</b>	<b>92,4</b>
<b>Laboratuvar değerleri</b>		
ESH mm/saat	38 (4-119)	
CRP mg/L	7,3 (1-88)	
Kreatinin mg/dL	0,66 (0,4-6,5)	
AST IU/L	20 (8-881)	
ALT IU/L	17 (5-997)	
Albumin g/dL	4,1 (1,3-5,4)	
Anti-dsDNA IU/μL	211,7 (0-800)	
Kompleman 3, mg/dL	78,0 (14-174)	
Kompleman 4, mg/dL	12,3 (1,4-20,8)	
WBC sayısı, μL	5,9 (4,7-7,4)	
Lenfosit sayısı, μL	1,5 (0,2-4,7)	
PLT sayısı, x1000/μL	239,8 (5-663)	
Hgb g/dL	12 (5,8-17,3)	

Tabloda değerler medyan (minimum-maksimum) ya da sayı (%) olarak sunulmuştur, AFAS: Anti fosfolipid antikor sendromu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Hgb: Hemoglobin, PLT: Trombosit hücresi, WBC: Beyaz küre hücresi

Literatüre bakıldığında, antikorlar ile lupus nefriti arasındaki ilişkinin çelişkili olduğu net bir şekilde izlenmektedir.<sup>[18-21]</sup> Biz ise çalışmamızda renal bulgular ile antikorlar arasında net bir ilişki gözlemedik.

Bizim çalışmamızda anti-Sm pozitifliği ile diskoid

raşın ilişkili olduğu saptandı. Bir araştırmaya göre hem anti-RNP hem de anti-SSA, SLE deri hasarının önemli göstergeleri olarak kullanılabilirliği, pozitif anti-RNP'li SLE hastalarının başlangıç yaşının daha erken olduğu ve eritemli deri ve proteinüriye daha yatkın oldukları

**Tablo 2.** Sistemik lupus eritematozuslu hastaların serolojik özellikleri

Değişkenler n (%)	SLE hastaları n=187	SLE hastaları (%)
Anti nükleer antikor pozitifliği		
+	105	56,1
++	34	18,2
+++	40	21,4
++++	8	4,3
ENA pozitifliği		
Anti-Sm	28	15
Anti-RNP	45	24,1
Anti-Ro (SS-A)	50	26,7
Anti-La (SS-B)	22	11,8

ENA: Ekstrakte edilebilir nükleer antijenlere karşı oluşan antikorlar, SLE: Sistemik lupus eritematozus

**Tablo 3.** Anti-Sm pozitif ve negatif SLE hastalarında klinik bulguların varlığına göre hasta sayıları ve yüzdeleri

Değişkenler	Anti-Sm negatif SLE hastaları n (%)	Anti-Sm pozitif SLE hastaları
Konstitusyonel	88 (55,3)	16 (57,1)
Diskoid raş	5 (3,1)	4 (14,3)
Perikardit	5 (3,1)	4 (14,3)
Overlap	52 (32,7)	2 (7,1)

SLE: Sistemik lupus eritematozus

**Tablo 4.** SLE hastalarında klinik ve laboratuvar bulgularıyla anti-Sm antikorunun tek değişkenli ve çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	RO	%95 GA	p değeri	RO	%95 GA	p değeri
Konstitusyonel	2,7	1,0-7,5	0,04			
Diskoid raş	5,1	1,2-20	0,02	5,21	1,2-22,3	0,02
Perikardit	2,26	1,1-4,5	0,02			
Overlap	0,15	0,03-0,69	0,014	0,15	0,03-0,69	0,015

Yaş ve cinsiyet modele dahil edilmmiştir, GA: Güven aralığı, RO: Risk oranı, SLE: Sistemik lupus eritematozus

**Tablo 5.** Anti-RNP pozitif ve negatif SLE hastalarında klinik bulguların varlığına göre hasta sayıları ve yüzdeleri

Değişkenler	Anti-RNP negatif SLE hastaları n (%)	Anti-RNP pozitif SLE hastaları n (%)
Raynaud fenomeni	33 (23,2)	19 (42,2)
Oral ülser	12 (8,5)	11 (24,4)

SLE: Sistemik lupus eritematozus

**Tablo 6.** SLE hastalarında klinik ve laboratuvar bulgularıyla anti-RNP antikorunun tek değişkenli ve çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	RO	%95 GA	p değeri	RO	%95 GA	p değeri
Raynaud fenomeni	2,41	1,1-4,9	0,015	2,5	1,2-5,3	0,01
Oral ülser	1,87	1,1-2,9	0,006	1,9	1,2-3,0	0,005

Yaş ve cinsiyet modele dahil edilmmiştir, GA: Güven aralığı, RO: Risk oranı, SLE: Sistemik lupus eritematozus

düşünülmüştür. Anti-RNP SLE'de deri ve böbrek hasarının önemli bir göstergesi olarak kullanılabileceği yorumunda bulunmuşlardır.<sup>[22]</sup> Benzer şekilde başka bir çalışmada Chilblain lupusun, subakut kütanöz lupus eritematozus (SCLE), hipergamaglobulinemik purpura ve neonatal lupus eritematozus gibi SSA/Ro otoantikörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[23]</sup> Ayrıca başka bir çalışmada Ro/SSA'ya karşı yüksek titreli, presipitan antikörlerin SCLE için tipik ama diskoid lupus için atipik olduğu belirtilmiştir.

Ro/SSA'ya karşı düşük titre, non-presipitan antikörler ise diskoid lupusta yaygındır ve SCLE ile paylaşılan patojenik faktörlerin bir göstergesi olabilir. Bununla birlikte, düşük antiRo/SSA titreleri, SCLE deri lezyonları için önemli bir risk oluşturmaz.<sup>[24]</sup>

Afro-Karayıplı bir kohortta SLE hastalarında raş, alopesi, oral ülserler, serozit, nörolojik, eklem ve böbrek tutulumu varlığı anti-Sm ve anti-RNP antikörleri ile anlamlı olarak ilişkilirken, eklem tutulumu ise anti-Ro ve anti-La

**Tablo 7.** Anti-Ro (SS-A) pozitif ve negatif SLE hastalarında klinik bulguların varlığına göre hasta sayıları ve yüzdeleri

Değişkenler	Anti-Ro (SS-A) negatif SLE hastaları n (%)	Anti-Ro (SS-A) pozitif SLE hastaları n (%)
Alopesi	22 (16,1)	20 (40)
Kuru ağız	47 (34,3)	27 (54)
Kuru göz	33 (24,1)	22 (44)
Raynaud fenomeni	32 (23,4)	20 (40)
Lupus pnömoni	2 (1,5)	8 (16)
Plörit	5 (3,6)	9 (18)
Perikardit	3 (2,2)	6 (12)

RO: Risk oranı, SLE: Sistemik lupus eritematozus

**Tablo 8.** SLE hastalarında klinik ve laboratuvar bulgularıyla anti-Ro (SS-A) antikörünün tek değişkenli ve çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	RO	%95 GA	p değeri	RO	%95 GA	p değeri
Alopesi	1,86	1,2-2,6	0,001	1,6	1,1-2,4	0,01
Kuru ağız	2,24	1,1-4,3	0,016			
Kuru göz	2,47	1,2-4,8	0,009			
Raynaud fenomeni	2,18	1,0-4,3	0,026			
Lupus pnömoni	12,85	2,6-62,9	0,002	8,6	1,6-45,5	0,01
Plörit	2,40	1,3-4,2	0,003			
Perikardit	2,46	1,2-5,0	0,013	2,1	1,1-3,9	0,01

Yaş ve cinsiyet modele dahil edilmiştir, GA: Güven aralığı, RO: Risk oranı, SLE: Sistemik lupus eritematozus

**Tablo 9.** Anti-La (SS-B) pozitif ve negatif SLE hastalarında klinik bulguların varlığına göre hasta sayıları ve yüzdeleri

Değişkenler	Anti-La (SS-B) negatif SLE hastaları n (%)	Anti-La (SS-B) pozitif SLE hastaları n (%)
Baş ağrısı	5 (7)	3 (13,6)
Plörit	9 (5,5)	5 (22,7)
Perikardit	6 (3,6)	3 (13,6)
Overlap	43 (26,1)	11 (50)

SLE: Sistemik lupus eritematozus

**Tablo 10.** SLE hastalarında klinik ve laboratuvar bulgularıyla anti-La (SS-B) antikörünün tek değişkenli ve çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmesi

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	RO	%95 GA	p değeri	RO	%95 GA	p değeri
Baş ağrısı	1,22	1,0-1,4	0,035			
Plörit	2,25	1,2-4,1	0,008	2,3	1,2-4,3	0,007
Perikardit	2,04	1,1-4,2	0,05			
CRP mg/L	1,0	1,0-1,01	0,047			
Overlap	2,8	1,1-7,0	0,024	3,0	1,1-7,6	0,02

Yaş ve cinsiyet modele dahil edilmiştir, CRP: C-reaktif protein, GA: Güven aralığı, RO: Risk oranı, SLE: Sistemik lupus eritematozus

antikorlarının varlığı ile ilişkilidir.<sup>[25]</sup> Başka bir araştırmada ise el deformiteleri gelişen SLE'li hastalar, SSA/Ro'ya (özellikle 52 kD bileşenine) ve SSB/La'ya karşı antikorları olan bir grup hasta olarak tanımlanmıştır.<sup>[26]</sup> Bizim kohortumuzda da Raynaud fenomeninin ve oral ülserin anti-RNP pozitifliğiyle, alopesi, lupus pnömonisi ve perikarditin anti-Ro pozitifliğiyle ve plöritin anti-La pozitifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Araştırmalara göre anti-Sm antikorlu perikardit ve kardiyak tutulum için risk faktörü olarak görülmüştür.<sup>[27,28]</sup> Ülkemizde Artım-Esen ve ark.'nın<sup>[29]</sup> 2014'te yaptığı bir çalışmada, Sm/RNP grubunda pulmoner hipertansiyon ve Raynaud fenomeni insidansı anlamlı olarak daha yüksekti. Anti-dsDNA grubu en yüksek renal tutulum insidansına sahipti. ACL/LAC grubunda ise nöropsikiyatrik tutulum, antifosfolipid sendromu, otoimmün hemolitik anemi ve trombositopenisi olan hasta sayısı daha fazla idi.

Anti-Sm ve anti-RNP antikorlar klinik pratikte çok önemlidir. Bunun yanı sıra bu antikorların üretimlerini tetikleyen mekanizmalara dair çalışmalar otoimmün bozuklukların patogenezi için yeni bakış açıları açmıştır.<sup>[10]</sup> SLE'de otoantikorların üretimi ve immüнопatolojisindeki rolleri oldukça karmaşıktır. Bu konulara olan ilgi sadece teorik bilgidan ibaret olmayıp, aynı zamanda yeni tanısal testlerin bulunması, doğru şekilde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, daha önleyici veya spesifik tedavilerin geliştirilmesini hedeflemektedir. Bu anlamda tek merkez 187 SLE hastasını içeren bu klinik çalışmanın sonuçlarının literatüre ışık tutmasını ve ileri çalışmalar için yol gösterici olmasını umuyoruz.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırmanın retrospektif kohort olması nedeni ile kayıp veriler olduğu için tüm hastalar analize dahil edilemedi. Bunun sonucunda da poliklinikte daha sık olarak karşılaştığımız daha hafif form olan muskuloskeletal ve deri tutulumu ön planda olan hastaların kohorttaki sayıca yüzdesi daha fazla izlendi. Ağır organ tutulumu olan hastaların kohortta az sayıda izlenmesinin çalışmanın majör bir kısıtlılığı olduğunu düşünüyoruz.

### Sonuç

ENA'lara karşı oluşan antikorlar SLE'nin klinik prezentasyonuna katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. İleride bulgularımızı doğrulamak ve ENA'ların SLE hastalığının prognozundaki temel rolünü göstermek için daha geniş ölçekli longitudinal çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda yaptığımız analiz sonuçlarına göre diskoid raşın anti-Sm pozitifliği ile, Raynaud fenomeninin

ve oral ülserin anti-RNP pozitifliğiyle, alopesi, lupus pnömonisi ve perikarditin anti-Ro pozitifliğiyle ve plöritin anti-La pozitifliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (kabul tarihi: 21.09.2020, karar no: 639) kabul edilmiş ve Helsinki Bildirgesi'nde ileri sürülen ilkelere uygun olarak yürütülmüştür.

**Hasta Onayı:** Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunda ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: R.B.S., Konsept: R.B.S., S.H., Dizayn: R.B.S., S.H., Veri Toplama veya İşleme: R.B.S., S.H., Analiz veya Yorumlama: R.B.S., S.H., Literatür Arama: R.B.S., Yazan: R.B.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

### Kaynaklar

1. Wallace DJ, Hahn B. Dubois' lupus erythematosus: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Fredi M, Cavazzana I, Quinzani M, et al. Rare autoantibodies to cellular antigens in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014;23:672-7.
3. Bai Y, Tong Y, Liu Y, Hu H. Self-dsDNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2018;191:1-10.
4. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2019;49:S14-s7. Epub 2019/11/30.
5. Agarwal S, Harper J, Kiely P. Concentration of antibodies to extractable nuclear antigens and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009;18:407-12.
6. Bentow C, Swart A, Wu J, et al. Clinical performance evaluation of a novel rapid response chemiluminescent immunoassay for the detection of autoantibodies to extractable nuclear antigens. *Clin Chim Acta* 2013;424:141-7.
7. Davis JM, Moder KG, Homburger HA, Ytterberg SR. Clinical features of 39 patients with antibodies to extractable nuclear antigens despite negative antinuclear antibodies: evidence for autoimmunity including neurologic and connective tissue diseases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:208-17.
8. Schur PH. Laboratory evaluation of patients with systemic lupus erythematosus. *Systemic lupus erythematosus: Elsevier*; 2011. p. 629-53.
9. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases: a practical review. *South Med J* 2005;98:185-91.

10. Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity* 2005;38:47-54.
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
12. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-33.
13. Vlachoyiannopoulos P, Tzavara V, Dafni U, Spanos E, Moutsopoulos H. Clinical features and evolution of antinuclear antibody positive individuals in a rheumatology outpatient clinic. *J Rheumatol* 1998;25:886-91.
14. Satoh M, Yamagata H, Watanabe F, et al. Development of anti-Sm and anti-DNA antibodies followed by clinical manifestation of systemic lupus erythematosus in an elderly woman with long-standing Sjögren's syndrome. *Lupus* 1995;4:63-5.
15. Gaither K, Fox O, Yamagata H, Mamula M, Reichlin M, Harley J. Implications of anti-Ro/Sjögren's syndrome A antigen autoantibody in normal sera for autoimmunity. *J Clin Invest* 1987;79:841-6.
16. Zarnbinski MA, Messner RP, Mandel J. Anti-dsDNA antibodies in laboratory workers handling blood from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:1380-4.
17. Li Wg, Ye Zz, Yin Zh, Zhang K. Clinical and immunological characteristics in 552 systemic lupus erythematosus patients in a southern province of China. *Int J Rheum Dis* 2017;20:68-75.
18. Hoffman I, Peene I, Meheus L, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1155-8.
19. Ter Borg EJ, Groen H, Horst G, Limburg PC, Wouda AA, Kallenberg CG, editors. Clinical associations of antiribonucleoprotein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:164-73.
20. Alba P, Bento L, Cuadrado M, et al. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:556-60.
21. Ravirajan C, Rowse L, MacGowan J, Isenberg D. An analysis of clinical disease activity and nephritis-associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1405-12.
22. Wang Y, Luo P, Guo T, Zou L, Shi J, Chen P. Study on the correlation between anti-ribosomal P protein antibody and systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e20192.
23. Franceschini F, Calzavara-Pinton P, Quinzanini M, et al. Chilblain lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro. *Lupus* 1999;8:215-9.
24. Lee LA, Roberts CM, Frank MB, McCubbin VR, Reichlin M. The autoantibody response to Ro/SSA in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1994;130:1262-8.
25. Morais SA, Isenberg DA. A study of the influence of ethnicity on serology and clinical features in lupus. *Lupus* 2017;26:17-26.
26. Franceschini F, Cretti L, Quinzanini M, Lodi Rizzini F, Cattaneo R. Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro and to SSB/La. *Lupus* 1994;3:419-22.
27. Choe J-Y, Lee S-S, Kwak SG, Kim S-K. Anti-Sm Antibody, Damage Index, and Corticosteroid Use Are Associated with Cardiac Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: Data from a Prospective Registry Study. *J Korean Med Sci* 2020;35:e139.
28. Ryu S, Fu W, Petri MA. Associates and predictors of pleurisy or pericarditis in SLE. *Lupus Sci Med* 2017;4:e000221.
29. Artim-Esen B, Çene E, Şahinkaya Y, et al. Cluster analysis of autoantibodies in 852 patients with systemic lupus erythematosus from a single center. *J Rheumatol* 2014;41:1304-10.