



**T.C.**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**ANTİ-NÜKLEER ANTİKOR (ANA) POZİTİFLİĞİ  
TESPİT EDİLEN HASTALARIN  
SINIFLANDIRILMASINDA YAPAY ZEKA  
YÖNTEMLERİNİN ETKİNLİĞİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burcu BOSNALI**

**ANTALYA/2024**



**T.C.**

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**ANTİ-NÜKLEER ANTİKOR (ANA) POZİTİFLİĞİ  
TESPİT EDİLEN HASTALARIN  
SINIFLANDIRILMASINDA YAPAY ZEKA  
YÖNTEMLERİNİN ETKİNLİĞİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burcu BOSNALI**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Veli YAZISIZ**

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

**ANTALYA/2024**

## TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda; tıpta uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde değerli fikir ve görüşlerini benimle paylaşan, örnek aldığım, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Veli YAZISIZ'a,

Tez çalışmamın yürütülmesinde büyük katkılarda bulunan Akdeniz Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü'nden değerli hocam Doç. Dr. Taner DANIŞMAN ve Erdinç TÜRK'e,

Hayatımın her döneminde sevgi ve desteğini hissettiğim, çok sevdiğim annem, babam ve kardeşime; sevgisiyle hayatıma anlam katan, ömrüm boyunca yanında olmak istediğim sevgili eşim Ertuğrul BOSNALI'ya,

Asistanlık hayatımın bana kattığı kıymetli dostlarım Büşra GÜZEL, Cennet GÜL ve Hale AY'a,

Tez hazırlama sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Mert ÜNAL'a ve uyum içinde çalıştığım tüm değerli çalışma arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burcu BOSNALI

# İÇİNDEKİLER

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                                       | i   |
| SİMGELER ve KISALTMALAR .....                                        | iv  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                | vi  |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                | vii |
| 1 GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                | 1   |
| 2 GENEL BİLGİLER .....                                               | 2   |
| 2.1 Romatolojik Hastalıkların Tanımı.....                            | 2   |
| 2.2 Romatolojik Hastalıklarda Semptomlar ve Sistem Tutulumları ..... | 2   |
| 2.2.1 Romatolojik Hastalıklarda Kas-İskelet Tutulumu .....           | 2   |
| 2.2.2 Romatolojik Hastalıklarda Diğer Sistem Tutulumları .....       | 3   |
| 2.3 Romatolojik Hastalıklarda Tanı ve Sınıflandırma Yöntemleri ..... | 5   |
| 2.4 Otoantikörler .....                                              | 6   |
| 2.4.1 Anti-Nükleer Antikörler (ANA).....                             | 6   |
| 2.4.2 Romatoid Faktör (RF).....                                      | 8   |
| 2.4.3 Anti-siklik Sitrulinlenmiş Peptit (Anti-CCP).....              | 8   |
| 2.4.4 Antinötrofil Sitoplazmik Antikörler (ANCA).....                | 9   |
| 2.5 Bağ Doku Hastalıkları (BDH).....                                 | 9   |
| 2.5.1 Sistemik Lupus Eritematozus (SLE).....                         | 9   |
| 2.5.2 Sjögren Sendromu (SjS).....                                    | 12  |
| 2.5.3 Romatoid Artrit (RA).....                                      | 14  |
| 2.5.4 Sistemik Sklerozis (SSk).....                                  | 16  |
| 2.5.5 Miks Bağ Dokusu Hastalığı (MBDH) .....                         | 18  |
| 2.5.6 Dermatomiyozit ve Polimiyozit (DM ve PM).....                  | 19  |
| 2.5.7 Undiferansiye Bağ Doku Hastalığı (UBDH) .....                  | 19  |
| 2.6 Yapay Zeka Yöntemleri.....                                       | 20  |

|       |                                                                           |    |
|-------|---------------------------------------------------------------------------|----|
| 3     | GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                     | 22 |
| 3.1   | Araştırmanın Yeri, Süresi ve Etik Kurul Onayı .....                       | 22 |
| 3.2   | Çalışmanın Popülasyonu .....                                              | 22 |
| 3.3   | Çalışma Yöntemi.....                                                      | 22 |
| 3.4   | Veri Toplama Metotları .....                                              | 22 |
| 3.5   | Yapay Zeka ile Sınıflandırma .....                                        | 22 |
| 3.6   | Veri Seti ve Veri Ön İşleme .....                                         | 23 |
| 3.7   | Model Seçimi ve Yapılandırma .....                                        | 25 |
| 3.7.1 | Auto-Weka Kapsamındaki Sınıflandırıcılar.....                             | 26 |
| 3.7.2 | Auto-Weka Kapsamındaki Özellik Bulucu ve Değerlendirici Algoritmalar..... | 33 |
| 3.8   | Deney Tasarımı .....                                                      | 35 |
| 3.8.1 | Model Eğitimi.....                                                        | 35 |
| 3.8.2 | Model Değerlendirme Yöntemleri.....                                       | 37 |
| 3.9   | İstatiksel Analiz.....                                                    | 39 |
| 4     | BULGULAR.....                                                             | 40 |
| 4.1   | Hastaların ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri .....                    | 40 |
| 4.2   | Yapay Zeka Modelleme Analiz Sonuçları.....                                | 41 |
| 5     | TARTIŞMA.....                                                             | 50 |
| 6     | SONUÇ.....                                                                | 56 |
| 7     | ÖZET.....                                                                 | 57 |
| 8     | ABSTRACT .....                                                            | 58 |
| 9     | KAYNAKLAR .....                                                           | 59 |

## SİMGELER ve KISALTMALAR

**AAV:** ANCA ile İlişkili Vaskülitler

**ACR:** Amerika Romatoloji Cemiyeti

**ANA:** Anti Nükleer Antikor

**ANCA:** Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar

**Anti-CCP:** Anti-siklik Sitrulinlenmiş Peptid

**AUC:** Area Under the Curve

**AutoML:** Otomatik Makine Öğrenimi

**BDH:** Bağ Doku Hastalıkları

**CRP:** C Reaktif Protein

**ENA:** Ekstrakte Edilebilir Nükleer Antijenler

**ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

**EULAR:** Avrupa Romatizma Birliği

**EUSTAR:** Avrupa Skleroderma Denemeleri ve Araştırma Grubu

**KNN:** k-En Yakın Komşu

**LMT:** Logistic Model Trees

**LWL:** Locally Weighted Learning

**MBDH:** Miks Bağ Doku Hastalığı

**MCC:** Matthews Korelasyon Katsayısı

**RA:** Romatoid Artrit

**RF:** Romatoid Faktör

**RIPPER:** Repeated Incremental Pruning to Produce Error Reduction

**ROC:** Receiver Operating Characteristic

**SjS:** Sjögren Sendromu

**SLE:** Sistemik Lupus Eritematozus

**SMO:** Sequential Minimal Optimization

**SSk:** Sistemik Skleroz



## TABLolar DİZİNİ

|                                                                                                          |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.1:</b> Tutulan Eklem Sayısına Göre Artrit Sınıflandırması.....                                | 3  |
| <b>Tablo 1.2:</b> ANA Subtiplerinin Boyanma Paternlerine Göre Sınıflandırılması.....                     | 7  |
| <b>Tablo 2.1:</b> 2019 ACR/ EULAR SLE Sınıflandırma Kriterleri.....                                      | 10 |
| <b>Tablo 2.2:</b> SLE’de Organ Tutulumu ve Otoantikor İlişkisi.....                                      | 12 |
| <b>Tablo 2.3:</b> 2016 ACR/ EULAR SjS Sınıflandırma Kriterleri .....                                     | 13 |
| <b>Tablo 2.4:</b> 2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma Kriterleri.....                                        | 14 |
| <b>Tablo 2.5:</b> 2013 ACR/EULAR SSK Sınıflandırma Kriterleri.....                                       | 16 |
| <b>Tablo 3.1:</b> Çalışma Grubundaki Hastaların Klinik Tanıları.....                                     | 23 |
| <b>Tablo 3.2:</b> Veri Setindeki Parametreler ve Eksik olan Değer Sayıları.....                          | 24 |
| <b>Tablo 3.3:</b> Auto-Weka Yapılandırma Parametre Değerleri.....                                        | 36 |
| <b>Tablo 4.1:</b> Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Özellikleri.....                               | 40 |
| <b>Tablo 4.2:</b> Deney 1.0 Karışıklık Matrisi.....                                                      | 41 |
| <b>Tablo 4.3:</b> Deney 1.0 Sınıfa Göre Ayrıntılı Doğruluk Tablosu.....                                  | 42 |
| <b>Tablo 5.1:</b> Deney 1.1-1.4 Karışıklık Matrisi.....                                                  | 42 |
| <b>Tablo 5.2:</b> Deney 1.1-4 Sınıfa Göre Ayrıntılı Doğruluk Tablosu.....                                | 43 |
| <b>Tablo 6.1:</b> Ayrıştırımda En Başarılı Model, Başarı Oranı ve Ayırt Ettirici Özellikler Tablosu..... | 44 |
| <b>Tablo 6.2:</b> SLE Sınıfı İçin En Ayırt Ettirici Özellikler Tablosu.....                              | 45 |
| <b>Tablo 6.3:</b> SjS Sınıfı İçin En Ayırt Ettirici Özellikler Tablosu.....                              | 46 |
| <b>Tablo 6.4:</b> RA Sınıfı İçin En Ayırt Ettirici Özellikler Tablosu.....                               | 47 |
| <b>Tablo 6.5:</b> SSK Sınıfı İçin En Ayırt Ettirici Özellikler Tablosu.....                              | 48 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Deney 1.1-1.4 Performansları Sonucu Elde Edilen ROC Eğrileri .....43



# 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Romatolojik hastalıklar, çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan; otoimmün, otoinflamatuvar veya dejeneratif etiyolojiye bağlı olarak çeşitli sistem tutulumlarının görülebildiği, akut ataklar ve remisyon dönemleri ile karakterize; genellikle kronikleşen, önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir grup hastalığı ifade etmektedir. Anti nükleer antikorlar (ANA), sitoplazma ve çekirdekte bulunan farklı antijenleri hedefleyen bir otoantikor grubunu içermektedir <sup>1</sup>. ANA, yüksek tanısal değere sahiptir ve otoimmün romatolojik hastalıkların taramasında en yol gösterici tetkik olarak kabul edilmektedir <sup>2</sup>. ANA pozitifliği; Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), ilaca bağlı lupus, Sistemik Skleroz (SSk), Sjögren Sendromu (SjS), Polimiyozit (PM), Dermatomiyoit (DM), Romatoid Artrit (RA), Miks Bağ Dokusu Hastalığı (MBDH) gibi bağ doku hastalıklarının (BDH) ve organa özgü diğer otoimmün hastalıkların varlığını gösterebilir <sup>3</sup>. Çoğu romatizmal hastalık, altta yatan karmaşık, tedavilerini zorlaştıran patofizyolojiler içerir ve kronik, dalgalı seyir gösterir <sup>4</sup>. Son yıllarda yapay zeka yöntemleri kullanılarak romatoloji alanında görüntüleme bulguları ile laboratuvar verilerinin tanısal süreçte kullanılması, erken tanı ve tedavi yanıtı değerlendirilmesi alanlarında yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Yapay zeka teknolojileri; romatoloji hizmetlerinin geleceği için büyük ümit vadetmektedir. Yapay zekanın romatoloji uygulamalarında kullanımı; klinik tanı doğruluğunu arttırmak, tedavi stratejilerini kişiselleştirmek ve hasta bakımını optimize etmek gibi potansiyellere sahiptir <sup>5</sup>.

Bu çalışmanın amacı, ANA pozitifliği saptanan hastalarda, diğer laboratuvar bulguları ile değerlendirildiğinde altta yatan romatizmal hastalığın saptanmasında yapay zekanın derin öğrenme metodunun hastaları sınıflandırma becerisini araştırmaktır. Bunun için tanısal doğruluk, sensitivite ve spesifite analizleri yapılmıştır. ANA pozitifliği çok geniş yelpazede bir hasta popülasyonunda izlenmekte olup alt tip analizleri ve diğer romatolojik parametreler tanısal süreçte yol gösterici olmaktadır. Yapay zekanın derin öğrenme metodu ile algoritmik sürece katkı sağlanması ve tanısal yaklaşımın kolaylaştırılması amaçlanmıştır.

## **2 GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Romatolojik Hastalıkların Tanımı**

Romatizmal hastalıklar, yetişkinlerde farklı oranlarda morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir grup inflamatuvar hastalıkları ifade eder. Romatizmal hastalıklar, romatolojinin önde gelen bilimsel toplulukları, Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (EULAR) ve Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından sınıflandırılmıştır. İki yüzden fazla hastalık ve sendromu içermektedir. Farklı yaş gruplarında ve her iki cinsiyette görülebilen; yalnızca eklemleri, kemikleri, kıkırdakları, tendonları, bağları, sinirleri, damarları ve kasları değil aynı zamanda iç organları da tutan sistemik hastalıklardır <sup>6</sup>.

### **2.2 Romatolojik Hastalıklarda Semptomlar ve Sistem Tutulumları**

Romatolojik hastalıklarda eklem tutulumunun yanı sıra diğer organ ve sistem tutulumları yaygın olarak görülmektedir. Mukokutanöz doku, akciğer, kalp, böbrek, göz tutulumları, sinir sistemi, hematolojik sistem, gastrointestinal sistem, kas tutulumları tanı esnasında veya kronik dönemde ortaya çıkabilmekte; romatizmal hastalıkların sınıflandırılmasında ve prognozunda yol gösterici olmaktadır. Tanısal süreçte ve takipte detaylı anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

#### **2.2.1 Romatolojik Hastalıklarda Kas-İskelet Tutulumu**

Romatizmal yakınmalarla hekime başvuran hastaların önemli bir kısmında pratikte önemi olan; selülit, bursit, fasiit, miyozit, tendinit, tenosinovit, entezis, sinir sıkışmasına bağlı tuzak nöropatileri gibi yumuşak dokudan kaynaklanan problemler görülebilmektedir. Artralji, eklemlerde görülen ağrı olarak tanımlanmaktadır. Artrit ise eklem kapsülündeki inflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan; eklemden şişlik bulgusuna, ağrı, hassasiyet, ısı artışı, kızarıklık veya hareket kısıtlılığı bulgularından en az bir tanesinin eşlik ettiği klinik tabloyu ifade etmektedir <sup>7,8</sup>.

**Tablo 1.1:** Tutulan Eklem Sayısına Göre Artrit Sınıflandırması

|                    |                                  |
|--------------------|----------------------------------|
| <b>Monoartrit</b>  | 1 eklem tutulumu                 |
| <b>Oligoartrit</b> | 2-4 eklem tutulumu               |
| <b>Poliartrit</b>  | 5 veya daha fazla eklem tutulumu |

Artrit bulguların süresine göre akut (<6 hafta) ve kronik (>6 hafta) olarak ayrılır. Ağrının karakteri inflamatuvar ve noninflamatuvar patoloji ayrımında önemlidir; 30 dakikadan uzun süren sabah katılığı ve gün içerisinde eklem hareketlerinde rahatlama inflamatuvar patolojiler için tipiktir <sup>7,9</sup>.

### 2.2.2 Romatolojik Hastalıklarda Diğer Sistem Tutulumları

Romatizmal hastalıkların başlangıcında ve seyri sırasında eklem dışı sistemik bulgular görülebilir. Romatizmal hastalıkların pek çoğunda konstitüsyonel semptomlar olarak tarif edilen ateş, halsizlik ve kilo kaybı tabloları izlenebilir. Bu sebeple özellikle eklem bulguları ile gelen her hastanın sistemik tutulumlar açısından anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilmesi gereklidir.

Romatolojik hastalıklarda hemen hemen bütün cilt bulguları görülebilir ve bazıları tanı koydurucu olabilmektedir. SLE hastalarında; fotosensitivite, yüzde kelebek tarzında raş ve oral ülserler cilt bulgularını oluşturmaktadır <sup>10</sup>. Dermatomyozit (DM) hastalarında Gottron papülleri ve heliotrop raş sıklıkla görülmektedir. Sistemik Sklerozda (SSk) ise Raynaud fenomeni, hipo/hiperpigmentasyon, sklerodermik cilt bulguları, kalsinozis, telenjiyektazi tanıda yol gösterici olmaktadır <sup>11</sup>.

Romatizmal hastalıklarda göz tutulumu, oldukça sık olup sistemik hastalığın ilk belirtisi olabileceği gibi romatizmal hastalığın ortaya çıkışında veya tanısının konmasından sonra gelişebilir. Çeşitli hastalıklarda benzer göz bulguları ortaya çıkabileceğinden hastalığın hikayesinin detaylı değerlendirilmesi, göz bulgularıyla sistemik hastalık arasındaki ilişkinin kurulması açısından son derece önemlidir <sup>12</sup>. Kuru göz (keratokonjonktivitis sikka); gözde yanma, batma, kaşıntı, yabancı cisim hissi ve kuruluk gibi şikayetler ile kendini göstermekte, SjS'de sıklıkla görülmektedir <sup>13</sup>. Üveit, intraoküler inflamasyonu ifade etmekte olup, romatizmal hastalıklarda genellikle gözün ön kısmı tutulmaktadır. Behçet hastalığı ve sarkoidoz

ise panüveite neden olur, semptomlar gözün tutulan kısmına bağlı olarak değişkenlik gösterir <sup>14</sup>.

Romatolojik hastalıklarda solunum sistemi bulgularını öncelikle plevranın inflamasyonuna bağlı gelişen plevrit ve plevral aralıkta sıvı birikimi olarak tanımlanan plevral efüzyon oluşturmaktadır. İnterstisyel akciğer hastalığı; PM/DM, RA, SSk, MBDH gibi romatizmal hastalıkların sık komplikasyonlarından birisidir <sup>15</sup>.

Kardiovasküler sistemde perikard, miyokard ve endokard tutulumları, kapak ve kalp yetmezliği tabloları ile bunlara bağlı göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi klinik bulgular görülebilmektedir. RA seyrinde perikardit ön planda olup daha az oranda endokard ve miyokard tutulumları görülebilmektedir <sup>16</sup>.

Romatolojik hastalıklarda böbrek tutulumu hastalığın bir bulgusu olarak ortaya çıkabileceği gibi, bazı durumlarda romatolojik hastalığın tanısını koyduran ilk belirti olarak da gözlenebilir. Böbrek fonksiyon kaybı çok ilerlemedikçe veya proteinüri, ödem oluşturacak düzeye erişmedikçe böbrek tutulumu olan hastaların çoğu asemptomatiktir <sup>17</sup>.

Romatolojik hastalıklarda gastrointestinal sistemin değişik bölgelerinde hem primer hem de sekonder tutulum olabilir. Non-spesifik karın ağrısı en sık semptomdur. Bulantı, kusma, dispepsi, diyare gibi semptomlar da görülebilir <sup>18</sup>. SLE'de gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünde patoloji görülebilir. Oral kavitede mukozal ülserler sıktır. Disfaji SLE ve SJS'de sık karşılaşılan özofageal semptomlardandır <sup>19</sup>. SSk'de GIS semptomları özofagus, mide, ince bağırsak düz kaslarının hipomotilitesi ile ilişkilidir. Düz kas patolojisi başlangıçta nöral disfonksiyonun sonucudur. Nöropatik fazı miyopatik faz ve fibrozis izler. Motilitenin ilerleyici kaybı ve buna bağlı komplikasyonlar gelişir <sup>20</sup>.

Romatolojik hastalıklarda izole sitopenilerden pansitopeniye kadar çeşitli bulgular görülebilmektedir. Sitopeniler SLE'de olduğu gibi hastalığın başlangıcında mevcut olup tanı açısından yönlendirici olabileceği gibi hastalığın seyrinde de ortaya çıkabilmektedir. Romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların da farklı oranlarda sitopeni yan etkileri olduğu akılda tutulmalıdır. Romatolojik hastalıklarda görülen anemi nedenleri içinde; kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi,

hemolitik anemiler gibi pek çok tip anemi yer almaktadır. Antifosfolipid Sendromunda, SjS ve SLE'de trombositopeni görülebilir. Yine SjS, Felty Sendromu ve SLE' li hastalarda nötropeni görülebilmektedir <sup>21,22</sup>.

Romatizmal hastalıkların seyrinde, hastalığa göre değişen oranlarda santral ve/veya periferik sinir sistemi tutulabilir. RA'da en sık görülen nörolojik bulgu, periferik sinir tutulumu bulgularıdır. İnflame sinoviyal kesenin periferik sinirlere basısı ile ortaya çıkan tuzak nöropatlere, hastaların %45'inde rastlanır <sup>23</sup>. SLE'de ortaya çıkan nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların hepsi nöropsikiyatrik SLE olarak tanımlanmıştır. Deliryum, amnezi, demans, şuur değişikliği, psikoz, anksiyete, depresyon gibi diffüz manifestasyonların yanı sıra, serebrovasküler olaylara bağlı, afazi, dizatri, hemiparezi, görme alanı kayıpları, kraniyal nöropatiler, serebellar fonksiyon bozuklukları, transvers miyelit, hareket bozuklukları, nöbet gibi fokal manifestasyonlar gelişebilir. SjS hastalarının %30'unda distal simetrik sensoriyel veya sensorimotor polinöropati, mononöritis multipleks, tuzak nöropatiler, kraniyal nöropatiler, trigeminal sensoriyel nöropati ve pupiller disfonksiyonla giden periferik sinir sistemi tutulumları bildirilmiştir <sup>24</sup>.

### **2.3 Romatolojik Hastalıklarda Tanı ve Sınıflandırma Yöntemleri**

Romatizmal hastalıklarda, ilgili hastalığın immunopatogenezinde de rol oynadığı düşünülen bazı göstergeler periferik kanda tespit edilebilir. ANA, ANCA (Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar), RF (Romatoid Faktör), anti-CCP (anti-Siklik Sitrulinlenmiş Peptid) ve ENA (Ekstrakte Edilebilir Nükleer antijenler) profili içindeki otoantikorlar bunlara örnektir. Bazı hastalıklarda hedef organ hasarını ortaya koyan değişiklikler (Örneğin, polimiyozitte total CK (total kreatin kinaz) ve miyogloblin artışı) görülebilir. ESR (Eritrosit sedimentasyon hızı) ve CRP (C-reaktif protein) yüksekliği inflamasyon varlığını gösteren akut faz reaktanlarıdır. Otoimmunitenin hedefi olarak veya kronik hastalığa bağlı olarak hematolojik bozukluklar sıklıkla izlenir. Eğer, böbrek etkilenmiş ise böbrek fonksiyon testleri bozulur, idrar analizlerinde eritrosit, lökosit, patolojik silendirler ve proteinüri gelişir. Periferik kanda ve idrarda görülen bu anormallikler hastalıkların sınıflandırılmasında, organ tutulumlarının tespiti ile prognozu öngörmede yardımcıdır.

## 2.4 Otoantikokorlar

Vücudun kendi antijenlerine karşı immün reaksiyonlar göstermesine otoimmünite adı verilmekte ve bu duruma bağlı oluşan hastalıklara otoimmün hastalıklar denilmektedir. Otoimmün hastalıklarda, immün sistem disregölasyonu sonucunda bireyin kendi hücre elemanlarına karşı oluşan antikokorlar, otoantikokorlar olarak tanımlanmaktadır <sup>25,26</sup>.

### 2.4.1 Anti-Nükleer Antikokorlar (ANA)

Anti-nükleer antikokorlar (ANA), sitoplazma ve çekirdekte bulunan farklı antijenleri hedefleyen bir otoantikokor grubunu içermektedir <sup>1</sup>. ANA testinin tanısal değeri oldukça yüksektir ve otoimmün hastalıkların taramasında en yol gösterici tetkik olarak kabul edilmektedir <sup>2</sup>. Tespit yöntemlerinden özellikle immünofloresan analizleri, spesifik floresans modelleri aracılığıyla değeri teşhis bilgileri sağlar. Romatizmal hastalıklarda ANA taranmasına yönelik altın standart yaklaşım, insan epitelyal tip 2 hücreleri (HEp-2 hücreleri) kullanılarak dolaylı immünofloresan analizleri yoluyla tespit edilmesidir <sup>27</sup>.

ANA pozitifliği çeşitli otoimmün hastalıklarda saptanabilmektedir. Doğru kullanıldıklarında, önemli tanı ve prognoz bilgisi sağlarlar. Ancak ANA varlığının veya yokluğunun tek başına belirli bir hastalığı kesinleştiremeyeceği unutulmamalıdır <sup>28</sup>. ANA pozitifliği, SLE, ilaca bağlı lupus, SSk, SjS, PM, DM, RA, MBDH gibi sistemik bir otoimmün hastalığın veya Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya idiyopatik pulmoner fibroz gibi organa özgü bir otoimmün hastalığın varlığında gelişebilir <sup>3</sup>. ANA pozitifliği yapan diğer durumlar arasında enfeksiyonlar, maligniteler ve bazı ilaçların kullanımı yer alır. Ayrıca, bazı sağlıklı kişilerde de belirli oranlarda ANA pozitifliği saptanabilmektedir <sup>29</sup>. Sağlıklı erişkinlerde %30-40 oranında 1/40 titre, %12 oranında 1/80 titre, %5 oranında 1/160 titrede ANA pozitifliği bulunabilmektedir. Bu oran SLE 'de %93-100, SjS'de %60-80, SSk'de %40-70, DM/PM'de %30-80, MBDH'de %100, RA'da %40-60, ilaca bağlı lupusta %80-95, Raynaoud fenomeninde %40, Hashimoto tiroiditinde %50, Graves hastalığında %50, otoimmun hepatitte %70, primer biliyer sirozda %50-70 düzeylerine ulaşmaktadır <sup>30</sup>.

Otoimmün sistemik hastalık tanısı için güncel kılavuzlarda ANA sınır değeri >1/160 titre olarak öngörülmektedir <sup>31</sup>. Ülkemizde genellikle 1/100 dilüsyonla tarama yapılmaktadır. ANA'nın bağlandığı antijenlerin lokalizasyon ve tipine göre immünofloresan boyama altında gösterdiği farklı boyama paternleri ile ANA subtipleri oluşmaktadır. ANA'nın boyama paternleri hedef antijen tarafından belirlenmektedir <sup>28</sup>.

**Tablo 1.2:** ANA Subtiplerinin Boyanma Paternlerine Göre Sınıflandırılması <sup>29</sup>.

|                    |                                                      |
|--------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Periferik</b>   | Anti-dsDNA                                           |
| <b>Homojenik</b>   | Anti-histon                                          |
| <b>Granüler</b>    | Anti-SSA, Anti-SSB, Anti-U1 RNP, Anti-Sm, Anti-Scl70 |
| <b>Sentromerik</b> | Anti-sentromer                                       |
| <b>Nükleolar</b>   | Anti-RNP, Anti-PMScI, Anti-Scl70                     |
| <b>Sitoplazmik</b> | AntiJo-1, Anti-ribozomal P, AMA                      |

Kavanaugh ve Solomon <sup>32</sup>, yayınlanmış verileri inceleyerek anti-dsDNA'nın SLE için %57,3'lük bir duyarlılık ve %97,4'lük bir özgüllüğe sahip olduğunu göstermişlerdir. Anti-dsDNA'nın varlığı SLE'yi oldukça düşündürmekte ancak yokluğu hastalığın olasılığını önemli ölçüde azaltmamaktadır. Anti-dsDNA, böbrek tutulumu da dahil olmak üzere daha şiddetli hastalık tutulumları ile ilişkilendirilmiştir <sup>32,33</sup>. Bu otoantikorlar glomerüler yapısal protein olan  $\alpha$ -aktinin gibi doku proteinleriyle çapraz reaksiyona girerek moleküler taklit yoluyla böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açabilmektedir <sup>34</sup>. Anti-dsDNA lupus nefritinde ciddi öneme sahiptir ancak subakut lupus veya diskoid lupus ile ilişkili değildir. Anti-dsDNA pozitifliği SLE aktivitesi ile ilişkilendirilmektedir <sup>35</sup>.

ANA'nın anti-sentromer paterni; Raynaud fenomeni ve sınırlı skleroderma ile yakından ilişkilidir. Nükleer homojen model, tipik olarak anti-histon tarafından oluşturulurken; anti-RNP, anti-Sm, anti-SSA(Ro) ve anti-SSB(La) yaygın olarak granüler bir model üretir <sup>35</sup>. Anti-SSA ve anti-SSB antikorları, yaygın olarak SjS olmak üzere SLE ve RA gibi diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili otoantikorlardır

### 2.4.2 Romatoid Faktör (RF)

Romatoid faktörler (RF), Ig G'nin Fc bölgesine karşı oluşan otoantikorlar olup özellikle romatoid artrit tanısında önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır <sup>37,38</sup>. Erken RA hastalarında %50-66 arasında RF pozitifliği görülmektedir <sup>39</sup>. Bununla birlikte sağlıklı popülasyonda ve RA dışındaki hastalıklarda da yüksek RF düzeyleri saptanabilmektedir <sup>37</sup>.

RF, RA hastalarında hastalık aktivitesi ve yapısal hasar ile güçlü bir ilişki göstermektedir. RF pozitifliği, sitokin seviyeleri ve inflamatuvar yanıt ile ilişkili bulunmuştur <sup>40</sup>. Ayrıca, RF'nin hastalık aktivitesinden ayrı olarak kemik hasarı üzerinde bağımsız bir etkisi vardır ve RF pozitif hastalarda, radyografik ilerleme skoru daha yüksek bulunmuştur <sup>41</sup>. Bu bulgular, RF'nin RA yönetiminde önemli bir biyobelirteç olduğunu ve hastalık progresyonunu izlemek için kullanılabileceğini göstermektedir.

### 2.4.3 Anti-siklik Sitrulinlenmiş Peptit (Anti-CCP)

Anti-siklik sitrulinlenmiş peptit (anti-CCP) antikorları, RA için oldukça spesifik belirteçler olup hastalığın tanı ve prognozunda kullanılır. Bu antikorlar aynı zamanda diğer otoimmün durumlarda da araştırılır; anti-CCP yüksekliği, hastalığın ilerlemesi ve sonuçları hakkında fikir verebilir. Anti-CCP antikorları, SSk ve primer biliyer siroz hastalarının küçük bir yüzdesinde mevcuttur, ancak RA ile karşılaştırıldığında çok daha düşük frekanslardadır <sup>42</sup>. Akciğer hastalığı olan ancak RA veya herhangi bir bağ dokusu hastalığı olmayan hastalarda anti-CCP pozitifliği gözlemlenebilir; bu durum, akciğer hastalığı ile gelecekteki RA gelişim potansiyeli arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir <sup>43</sup>.

Anti-CCP antikorlarının varlığı, RF'nin bulunmadığı RA hastalarının teşhisinde özellikle faydalıdır <sup>44</sup>. Anti-CCP pozitifliği daha ciddi hastalık aktivitesi, daha yüksek hastalık aktivite skorları, daha fazla radyolojik eklem hasarı ile ilişkili olup erken RA'da radyolojik hasar ve ilerlemenin bağımsız belirleyicisidir <sup>44,45</sup>. Anti-CCP antikorları olan hastalarda, anti-CCP negatif hastalara kıyasla 10 yıllık majör veya kalça kırığı olasılığı daha yüksektir ve kemik mineral yoğunluğu daha düşüktür <sup>46</sup>.

#### **2.4.4 Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar (ANCA)**

Antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA), ANCA ile ilişkili vaskülitler olarak adlandırılan hastalıklar için önemli tanısal biyobelirteçlerdir. AAV'ler arasında granülomatöz polianjitis, mikroskopik polianjiitis ve eozinofilik granülomatöz polianjitis bulunur. İki tür ANCA vardır; biri sitoplazmik floresans paternine (c-ANCA) ve proteinaz 3 spesifikliğine sahip, diğeri ise perinükleer floresans paternine (p-ANCA) ve miyeloperoksidaz spesifikliğine sahiptir. Her ikisi de AAV için oldukça spesifik belirteçlerdir. Bu otoantikorların AAV patogeneğinde spesifik rolünü destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır <sup>47</sup>.

#### **2.5 Bağ Doku Hastalıkları (BDH)**

Bağ doku hastalıkları (BDH) grubunda patofizyolojisinde otoimmünitenin rol aldığı; Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Sjögren Sendromu (SjS), Romatoid Artrit (RA), Sistemik Skleroz (SSk), Polimiyozit (PM), Dermatomyozit (DM) ve Miks Bağ Dokusu Hastalığı (MBDH) yer alır.

##### **2.5.1 Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)**

Sistemik lupus eritematozus (SLE), çevresel ve genetik faktörlerden etkilenen multifaktöriyel otoimmün bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık insidans 100.000'de 2 ile 7.6 arasında; prevalans ise; kullanılan SLE tanımına, vaka tespit yöntemlerine, yaş standardizasyonuna ve popülasyonun ırksal ve etnik geçmişine bağlı olarak daha da geniş bir şekilde 100.000'de 19 ile 159 arasında değişmektedir <sup>48,49</sup>. SLE, kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır ve kadın/erkek oranı yaklaşık 9/1 iken bazı çalışmalarda 15/1'e kadar çıkmaktadır <sup>50,51</sup>. SLE doğal ve adaptif bağışıklık mekanizmalarındaki patolojilere bağlı olarak gelişmektedir. Apoptoz, sitokin kaskadı, B-hücre bağışıklığı ve T-hücre sinyalizasyonundaki bozukluklar hastalık patogeneğinde yer alan temel mekanizmalardır <sup>52</sup>.

ANA, SLE'ye özgü değildir ancak ANA pozitifliği SLE'nin son derece karakteristik bir özelliğidir; bu nedenle tarama, sınıflandırma, tanı, prognoz ve evreleme için biyobelirteç olarak kullanılabilir <sup>53,54</sup>. ANA, SLE'de %90 ile %95 arasında değişen yüksek duyarlılığa sahiptir ancak sağlıklı popülasyonun %5-20'sinde, özellikle de

yaşlı kişilerde ortaya çıkabileceği için özgüllüğü nispeten düşmektedir <sup>55,56</sup>. EULAR ve ACR sınıflandırma kriterlerinde, giriş kriteri olarak ANA pozitifliği kullanılır ve 2 puan ile 10 puan arasında değişen skorlara sahip parametreler içerir. 2019 ACR/EULAR SLE Sınıflandırma Kriterleri Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1:** 2019 ACR/EULAR SLE Sınıflandırma Kriterleri <sup>57</sup>.

| Başlangıç kriteri (≥1/80 titrede ANA pozitifliği)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <p style="text-align: center;"><b>Ek kriterlerinin değerlendirilmesi</b></p> <p style="text-align: center;">( Kriter SLE’den daha olası bir tanıya bağlıyorsa kriter dahil edilmez.</p> <p style="text-align: center;">Bir kriterin en az 1 defa ortaya çıkması yeterlidir.</p> <p style="text-align: center;">SLE sınıflandırılması için en az 1 klinik kriter ve toplam 10 puan ve üzeri tanısaldır.</p> <p style="text-align: center;">Kriterlerin aynı anda ortaya çıkması gerekli değildir.</p> <p style="text-align: center;">Her alt gruptan yalnız en yüksek puana sahip olan alt kriter alınmalıdır.)</p>                                                                                                                                                                                                                            |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |      |
| Klinik Kriterler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Skor | İmmunolojik kriterler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Skor |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Konstitüsyonel semptomlar</b><br/>Ateş.....2</li> <li><b>Hematolojik bulgular</b><br/>Lökopeni .....3<br/>Trombositopeni .....4<br/>Otoimmun hemoliz.....4</li> <li><b>Nöropsikiyatrik tutulum</b><br/>Deliryum.....2<br/>Psikoz.....3<br/>Nöbet..... 5</li> <li><b>Mukokutanöz lezyonlar</b><br/>Skar bırakmayan alopesi.....2<br/>Oral ülserler.....2<br/>Subakut kutanöz/ diskoid lupus...4<br/>Akut kutanöz lupus.....6</li> <li><b>Serozal tutulum</b><br/>Plevral/Perikardiyal efüzyon.....5<br/>Akut perikardit.....6</li> <li><b>Kas-iskelet sistemi bulguları</b><br/>Eklem tutulumu.....6</li> <li><b>Renal tutulum</b><br/>Proteinüri &gt; 0.5/24 sa.....4<br/>Renal biyopsi Class 2 veya<br/>5 lupus nefriti.....8<br/>Renal biyopsi Class 3 veya<br/>4 lupus nefriti.....10</li> </ul> |      | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Antifosfolipid antikorları</b><br/>Anti-kardiyolipin veya lupus<br/>antikoagülanı veya antiβ2G1.....2</li> <li><b>Kompleman proteinler</b><br/>Düşük C3 veya C4 düzeyi.....3<br/>Düşük C3 ve C4 düzeyi.....4</li> <li><b>SLE spesifik otoantikorlar</b><br/>Anti-dsDNA veya anti-Sm.....6</li> </ul> |      |

SLE başlangıcında konstitüsyonel semptomlar yaygındır; kilo kaybı, yorgunluk ve ateş görülebilir. Bu semptomlara artralji veya artrit eşlik edebilir; Lupustaki artrit, genellikle eroziv olmayan vasıftadır, simetrik veya asimetrik olabilir, büyük veya küçük eklemleri tutabilir. Deri bulguları yaygındır ve hastaların %75-80'ine varan oranda ortaya çıkabilmektedir <sup>58</sup>. Akut, subakut ve kronik lupus olarak sınıflandırılırlar. Akut kutanöz lupus, malar lezyonlar, kafa derisi, kollar, eller, boyun ve göğüste sertleşmiş veya düz eritematöz lezyonlardan oluşur. Subakut kutanöz lupus, ışığa maruziyetin en sık olduğu bölgelerde papüloskuamöz lezyonlardan oluşur. Genellikle anti-SSA antikorlarıyla ilişkilidir. Kronik kutanöz lupus; diskoid lupus, lupus pannikülit, hipertrofik lupus ve diğer nadir alt grupları içerir. Diskoid lupus, kronik kutanöz lupusun en sık görülen şekli olup belirgin skarlaşma ve hipopigmentasyonla düzelen sertleşmiş plaklarla karakterizedir. Akut kutanöz lupus neredeyse her zaman sistemik lupusla ilişkili olmasına rağmen, diskoid lupus nadiren (%3-5) sistemik hastalıkla ilişkilidir <sup>59</sup>. Raynaud fenomeni hastaların yaklaşık %20'sinde mevcuttur <sup>60</sup>.

Lupusta; solunum sisteminin primer veya sekonder tutulumu görülebilir. Semptomların ortaya çıkması ve tedaviye yanıt, etkilenen anatomik bölgeye göre değişir. Plörit, hastaların %30-50'sini etkileyen, en sık görülen solunum sistemi tutulumudur <sup>60</sup>. Plevral efüzyon hastaların %40'ında görülür ve genellikle düşük veya orta şiddettedir. Pulmoner vaskülitin neden olduğu pulmoner hemoraji nadir fakat yaşamı tehdit eden bir tablodur.

Hastaların yaklaşık %25'inde klinik olarak belirgin perikardit mevcuttur. Miyokard hastalığı, genç hastalarda hastalığın erken döneminde arterit sonucu miyokard enfarktüsüne neden olabilir <sup>61</sup>.

Lupuslu hastalarda sitopeniler yaygındır. Orta/şiddetli lenfopeni, yüksek hastalık aktivitesi ve organ hasarı ile ilişkilidir <sup>62</sup>. Hemolitik anemi nadir olmakta birlikte; hastalığın başlangıcı, trombositopeni ve Afro-Amerikan ırk ile ilişkilidir <sup>63</sup>.

SLE nöropsikiyatrik sistemde tutulum yapabilir; baş ağrısı, aseptik menenjit, vaskülit, hareket bozukluğu, nöbet, bilişsel işlev bozukluğu, psikoz, demiyelinizan hastalık, miyelopati, otonomik bozukluk ve periferik nöropati görülebilir <sup>59</sup>.

Böbrek tutulumu yaygın bir hedef organ belirtisidir; organ yetmezliği riskinin yüksek olması nedeniyle prognozu kötüdür. SLE hastalarında %50'ye varan oranda, başvuru anında böbrek hastalığı bulguları mevcuttur <sup>64</sup>. Lupus ilişkili son dönem böbrek hastalığı, diğer son dönem böbrek hastalığı nedenleriyle karşılaştırıldığında diyaliz ve nakil hastalarında daha kötü sağkalımla ilişkili bulunmuştur <sup>65</sup>.

**Tablo 2.2:** SLE’de Organ Tutulumu ve Otoantikor İlişkisi<sup>52</sup>.

|                                               |                                        |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| Nöropsikiyatrik SLE                           | Anti-ribozomal P                       |
| Lupus nefriti                                 | Anti-dsDNA, anti- C1q                  |
| Subakut kutanöz lupus ve sikka sendromu       | Anti-SSA, anti-SSB                     |
| İnterstisyel akciğer hastalığı                | Anti-U1 RNP, anti-SSA                  |
| Lupus artriti                                 | Anti-Sm                                |
| Lökopeni                                      | Anti-dsDNA                             |
| Antifosfolipid sendromu                       | Protrombin ve $\beta$ 2-glikoprotein 1 |
| Konjenital fetal kalp bloğu ve neonatal lupus | Anti-SSA                               |

### 2.5.2 Sjögren Sendromu (SjS)

Sjögren sendromu (SjS), başta tükürük ve lakrimal bezler olmak üzere; burun, üst solunum yolu, orofarenks ve ekzokrin bezlerde inflamasyona neden olan sistemik otoimmün bir hastalıktır. Bu inflamasyonun temel sonucu, özellikle ağız ve göz gibi mukozal yüzeylerin kuruluğu ile karakterize sikka semptomlarının gelişmesidir <sup>66</sup>. Bir meta analize göre, dünya çapında SjS prevalansının %0.06 olduğu tahmin edilmektedir ve hastaların %90'ının kadın olduğu görülmektedir<sup>67</sup>.

B hücrelerinin aktivasyonu, SjS'nin immünolojik özelliklerinden biridir; hipergamaglobulinemiye ve hastalığın immünolojik özellikleri olarak kabul edilen anti-SSA ve/veya anti-SSB gibi çeşitli otoantikorların üretimine yol açar. Bu otoantikorlar hastaların %50-70'inde bulunur ve daha ciddi hastalıkla ilişkilidir <sup>68</sup>.

2016 ACR/EULAR SjS Sınıflandırma Kriterleri Tablo 2.3'te gösterilmektedir.

**Tablo 2.3:** 2016 ACR/EULAR SjS Sınıflandırma Kriterleri <sup>69</sup>.

| Kriter                                                                                                               | Puan |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Minör tükürük bezlerinde fokal lenfositik sialodenit ( $\geq 1$ lenfositik fokus/4 mm <sup>2</sup> glandüler dokuda) | 3    |
| Anti-SSA(Ro) pozitifliği                                                                                             | 3    |
| En az bir gözde oküler boyanma skoru $\geq 5$ (veya Bjsterveld skalasına göre $\geq 4$ )                             | 1    |
| En az bir gözde Shirmer testinde $\leq 5$ mm/5 dk                                                                    | 1    |
| Uyarılmamış tükürük akışı $\leq 0.1$ ml/dk                                                                           | 1    |

$\geq 4$  puan Primer SjS açısından tanısal kabul edilmektedir.

Sjögren sendromu primer ve sekonder olarak tanımlanabilir, başka bir otoimmün hastalıkla birlikte görüldüğü durumda sekonder sjögren olarak isimlendirilir. Yorgunluk; SjS’de görülen en belirgin semptom olup kilo kaybı, ateş de görülebilen konstitüsyonel semptomlar arasındadır. SjS’de artralji yaygın görülür; artritis ise genellikle dejeneratif değildir ve deformiteye sebep olmaz. Miyopati, Raynaud fenomeni, purpura ve vaskülitik döküntüler de görülebilir <sup>70</sup>.

Göz kuruluşuna bağlı oküler rahatsızlık, ışığa duyarlılık ve kontakt lens intoleransı şikayeti ile başvuru sıklığıdır. Schirmer testi, lakrimal ekzokrin fonksiyonunda azalma ve keratokonjonktivitis sikkayı doğrular. Ağız kuruluşu (kserostomi), kuru yiyecekleri içecek olmadan yutmada zorlukla ve geceleri su yudumlamak için uyanmayla sonuçlanır. Kserostomiden kaynaklanan disfaji görülebilir. Ağız muayenesinde dil altı tükürük havuzunda azalma, kuru çatlaklı veya kırmızı atrofik dil, angular stomatit, oral kandida ve diş çürükleri görülebilir. Parotis ve submandibular bezlerde şişlik izlenebilir <sup>71</sup>.

Respiratuar sistem tutulumu üst solunum yolları ile büyük ve küçük hava yolu hastalıklarını içerir. İnterstisyel akciğer hastalığı, özellikle lenfositik interstisyel akciğer hastalığı SjS ile kuvvetli bir ilişkiye sahiptir <sup>72</sup>. Periferik sinir sistemi tutulumu bulguları, özellikle duyuşal nöropatiler olmak üzere, sık görülen ekstraplandüler bulgular arasındadır <sup>73</sup>.

Anti-SSA antikorları olan kadınlar, doğuştan kalp bloğuna neden olabilen neonatal lupuslu bebek sahibi olma riski altındadır. Diğer otoimmün hastalıklarla SjS birlikteliği izlenebilir ve SjS hastalarında lenfoma riski artmıştır <sup>70</sup>.

### 2.5.3 Romatoid Artrit (RA)

Romatoid artrit (RA), kronik inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Esas olarak eklemleri tutar ancak romatoid nodüller, akciğer tutulumu, vasküler ve sistemik komorbiditeler gibi eklem dışı belirtileri içeren bir sendrom olarak düşünülmelidir <sup>74</sup>. Romatoid artrit görülme sıklığı %0.5 ile %1 arasında bildirilmektedir <sup>75</sup>. Genetik faktörler RA için risk faktörlerinin %60'ını oluşturur; bunun dışında kadın cinsiyet ve sigara kullanımı önemli risk faktörleri arasında yer alır <sup>76</sup>.

ACR/EULAR tarafından önerilen sınıflandırma kriterleri klinik tanıda fayda sağlamaktadır. Sınıflandırma kriterleri; semptom süresi, eklem tutulumları, otoantikörler (RF/anti-CCP) ve akut faz reaktanları gibi serolojik parametreleri içerir <sup>76</sup>. 2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma Kriterleri Tablo 2.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.4:** 2010 ACR/EULAR RA Sınıflandırma Kriterleri <sup>77</sup>.

| Kriter               |                                    | Puan |
|----------------------|------------------------------------|------|
| Eklem tutulumu       | 1 büyük eklem                      | 0    |
|                      | 2-10 büyük eklem                   | 1    |
|                      | 1-3 küçük eklem                    | 2    |
|                      | 4-10 küçük eklem                   | 3    |
|                      | >10 eklem (en az biri küçük eklem) | 5    |
| Seroloji             | Negatif RF/ anti-CCP               | 0    |
|                      | Düşük titre RF/ anti-CCP           | 2    |
|                      | Yüksek titre RF/ anti-CCP          | 3    |
| Akut faz reaktanları | Normal CRP/ESR                     | 0    |
|                      | Anormal CRP/ESR                    | 1    |
| Semptom süresi       | <6 hafta                           | 0    |
|                      | >6 hafta                           | 1    |

Bu sınıflandırma, maksimum 10 puanlık bir hastalık skoruna izin verir ve hastanın genel skoru  $\geq 6$  ise ve sinovitin diğer nedenleri (örn. diğer inflamatuvar artrit durumları, enfeksiyon veya travma) dışlanabiliyorsa RA tanısı konulur <sup>78</sup>.

RA' da izlenen artrit karakteristik olarak ellerde metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal, ayaklarda metatarsofalangeal eklemleri ve el bileklerini tutar. RF pozitifliği hastaların %70-80'inde görülür ancak sağlıklı bireylerin %5-10'unda, SLE hastalarının %20-30'unda, miks kriyoglobulinemili hastalarda ve diğer birçok inflamatuvar durumda saptanabildiğinden dolayı spesifitesi düşüktür. Anti-CCP antikorları ise RA için RF'ye benzer bir duyarlılığa sahip olmakla birlikte %95-98 arasında yüksek bir spesifiteye sahiptir. Hem RF hem de anti-CCP antikorları saptanmayan hastalarda, dışlama ve tanı kriterleri karşılandığında seronegatif RA teşhisi konulabilmektedir <sup>79,80</sup>.

RA seyrinde çeşitli doku ve organ sistemleri etkilenebilir. En şiddetli bulgular arasında vaskülit, perikardit, plörit ve Felty sendromu yer alır. 424 vakadan oluşan bir kohortta yürütülen retrospektif bir çalışmada hastaların %39.85'inde şiddetli eklem dışı tutulumların geliştiği rapor edilmiştir <sup>81</sup>. Sistemik vaskülit; cilt belirtilerine, gastrointestinal komplikasyonlara, kalp hastalığına ve akciğer belirtilerine neden olabilir. En sık görülen cilt belirtileri, farklı bölgelerde bulunan ve esas olarak eroziv hastalığı olan seropozitif hastalarda ortaya çıkabilen romatoid nodüllerdir. Diğer cilt belirtileri arasında periungal inflamasyon, ülserasyonlar ve dijital gangren yer almaktadır <sup>82</sup>.

Pulmoner komplikasyonlar; plevral efüzyon, interstisyel akciğer hastalığı ve arterit olabilir ancak asemptomatik seyredebilmektedir. Sigara içenlerde tutulum riski daha yüksektir <sup>82</sup>. RA hastalarında, ateroskleroz, koroner arterit, konjestif kalp yetmezliği, kapak hastalığı ve fibrinöz perikardit görülebilir; bu nedenle kardiyovasküler mortalite riski artmıştır <sup>83</sup>. RA hastalarında erken ölümün en yaygın nedeni kardiyovasküler hastalıklardır ve bunu interstisyel akciğer hastalığı takip etmektedir <sup>76</sup>.

RA hastalarında en sık görülen hematolojik anormallik kronik hastalık anemisidir. Felty sendromu ise, esas olarak nötropeni ve splenomegali ile seyreden seropozitif hastalarda ortaya çıkabilen ciddi bir tablodur. Bu hastalar fırsatçı enfeksiyonlara

daha duyarlıdır <sup>84</sup>. Nörolojik komplikasyonlar ise periferik nöropati ve servikal miyelopati ile sonuçlanabilir <sup>85</sup>.

#### 2.5.4 Sistemik Sklerozis (SSk)

Sistemik sklerozis (SSk), endotel disfonksiyonu ile vaskülopati, immun sistem aktivasyonu/disregülasyonu ve fibrozisle karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır <sup>86</sup>. Genetik ve çevresel faktörler SSk gelişimi ve ciddiyetinde önemli bir rol oynamaktadır <sup>87</sup>. Hastalık, endotel hücrelerine otoimmün saldırıları içerir; bu da damar hasarına ve fibroze yol açar <sup>88</sup>.

SSk; cilt sklerozu, Raynaud fenomeni, akciğer, gastrointestinal sistem ve böbrek gibi iç organların tutulumu dahil olmak üzere çok çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkar. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalığı dahil olmak üzere pulmoner komplikasyonlar, hastalığın ciddiyeti ve mortalitesinde önemli etkilere sahiptir <sup>89</sup>.

2013 ACR/EULAR SSk Sınıflandırma Kriterleri Tablo 2.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 2.5:** 2013 ACR/EULAR SSk Sınıflandırma Kriterleri <sup>90</sup>.

| Kriter                                                                                                            |                                                                         | Puan   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------|
| Her 2 el parmaklarında metakarpofalangeal eklemlerin proksimaline kadar uzanan cilt kalınlaşması (Yeterli kriter) |                                                                         | 9      |
| Parmaklarda cilt kalınlaşması                                                                                     | Şiş parmaklar (puffy finger)<br>Sklerodaktili                           | 2<br>4 |
| Parmak ucu lezyonları                                                                                             | Dijital ülserler<br>Parmak ucunda çukurlaşan yara izleri (pitting scar) | 2<br>3 |
| Telenjektaziler                                                                                                   |                                                                         | 2      |
| Anormal tırnak kıvrımı kılcal damarları                                                                           |                                                                         | 2      |
| Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve /veya interstisyel akciğer hastalığı                                          | Pulmoner arteriyel hipertansiyon<br>İnterstisyel akciğer hastalığı      | 2<br>2 |
| Raynaud fenomeni                                                                                                  |                                                                         | 3      |
| Sistemik sklerozis ilişkili otoantikörler                                                                         | Anti-sentromer/ AntiScl-70 /<br>Anti-RNA polimeraz III                  | 3      |

Toplam 9 puan ve üzerinde olan hastalar SSk hastası olarak sınıflandırılır. Bu kriterler skleroderma benzeri belirtileri daha iyi açıklayan hastalıklarda (nefrojenik sklerozan fibrozis, jeneralize morfea, eozinofilik fasiit, skleromiksödem, eritromiyalji, porfiri, liken sklerozu, graft versus host hastalığı ve diyabetik keiroartropati vb.) ve parmakları koruyan deri kalınlaşmasında için geçerli değildir<sup>91</sup>.

Yapılan çalışmalarda, anti-sentromer B varlığının genişlemiş kılcal damarlar için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, anti-RNA polimeraz III'ün kılcal damar kaybı açısından çok daha büyük riskle ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır<sup>92</sup>.

Skleroderma cilt tutulumu hastalığın seyrinde değişiklikler gösterebilir. Başlangıçta parmaklar ödemli görünümde olabilir; hastalığın ilerleyen dönemlerinde cilt fibrozise uğrar ve atrofi gelişebilir. Bununla birlikte, birçok hastada el veya parmak kontraktürleri ciddi morbiditeye sebep olabilmektedir. Diğer kutanöz belirtiler arasında telanjiektaziler yer alır. Kalsinozis, hastaların %20-40'ında görülür. Hipo ve hiperpigmentasyon önemli kozmetik problemlere neden olabilir<sup>93</sup>. Sistemik sklerozlu hastalarda, Raynaud fenomeni; epizodik ataklardan yerleşik doku iskemisine kadar değişen bir dijital vasküler hastalık spektrumuna sahiptir. Sistemik skleroz hastalarının %95'inden fazlasında Raynaud fenomeni bildirilmektedir. Raynaud fenomeni atakları aralıklı renk değişikliği ve/veya duyusal semptomlar olarak ortaya çıkar; soğuğa veya duygusal stres etkenlerine maruz kalmayla tetiklenir. Parmaklar yaygın olarak etkilenir ancak ayak parmakları ve diğer damar yatakları (örn. dudaklar ve kulaklar) da etkilenebilir. Klasik olarak cilt rengi; beyaz (iskemi), mavi (deoksijenasyon) ve kırmızıya (hiperemi) değişim şeklinde ilerler<sup>94</sup>. Dijital ülserler, sıklıkla parmak uçlarında ve küçük eklemlerin üzerindeki ekstansör yüzeylerde meydana gelir. Hastaların az bir kısmında kritik dijital iskemi gelişir: bu tıbbi bir acil durumdur ve amputasyon ihtiyacı da dahil olmak üzere önemli doku kaybı sorunlarına neden olabilmektedir<sup>95</sup>.

Sistemik sklerozda, pulmoner tutulum en önemli mortalite sebeplerindendir. İnterstisyel akciğer hastalığı, sistemik sklerozlu hastalar arasında en yaygın ölüm nedenidir; prevalansı %30'a kadar ve 10 yıllık mortalitesi %40'a kadar çıkmaktadır

<sup>96-98</sup>. İnterstisyel akciğer hastalığı, Afro-Amerikan ırkta, sistemik sklerozun yaygın kutanöz formunda ve anti-topoizomeraz 1 pozitifliği bulunanlarda daha yaygındır <sup>99</sup>. Sistemik sklerozla ilişkili interstisyel akciğer hastalığı genellikle dispne, öksürük ve görüntülemelerde spesifik olmayan interstisyel pnömoni paterni ile ortaya çıkar. Pulmoner arteriyel hipertansiyon, SSk hastalarının yaklaşık %9'unda görülür. Başlangıç semptomları tipik olarak eforla tetiklenen nefes darlığı, yorgunluk, halsizlik, anjina ve senkopu içermektedir <sup>100</sup>.

Hastaların çoğunluğunda (yaklaşık %90) gastrointestinal tutulum vardır ve bu durum ağızdan anüse kadar olan sistemin tamamını etkileyebilir. Hastalarda özofagusta dismotilite veya gastroparezi gelişebilir; disfaji ve gastrointestinal reflü semptomları görülebilir. Malnütrisyon yaygındır, ince bağırsaklarda bakteriyel aşırı çoğalmaya sekonder malabsorbsiyon gelişebilir <sup>90</sup>.

Ani şiddetli hipertansiyon, akut böbrek hasarı ve intravasküler hemoliz ile karakterize olan skleroderma renal krizi, fark edilmediği takdirde potansiyel olarak ölümcül bir klinik tablodur. EUSTAR (Avrupa Skleroderma Denemeleri ve Araştırma Grubu) kohortunda prevalansı %2 olarak tahmin edilmektedir. Skleroderma renal krizi için en belirgin risk faktörleri; erkek cinsiyet, yaygın/hızlı ilerleyen cilt fibrozisi, anti-RNA polimeraz III antikor pozitifliği ve yüksek doz kortikosteroid maruziyeti (>10 mg/gün) olarak bulunmuştur <sup>101,102</sup>.

### **2.5.5 Miks Bağ Dokusu Hastalığı (MBDH)**

Miks bağ dokusu hastalığı (MBDH), SLE, SSk ve PM gibi çeşitli bağ dokusu hastalıklarının örtüşen özellikleriyle karakterize edilen sistemik otoimmün bir hastalıktır. MBDH, yetişkinlerde nokta prevalansı 100.000'de 3,8 ve yıllık görülme sıklığı milyonda 2,1 olan nadir bir hastalıktır <sup>103</sup>. MBDH, Raynaud fenomeni, ellerde ödem, artrit, miyozit, plörit, perikardit, interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon gibi klinik özelliklerin yanı sıra U1-RNP kompleksine karşı antikorların varlığıyla tanımlanır <sup>104,105</sup>. Klinik takipte pulmoner hipertansiyon, miyozit ve fibroz alveolitin potansiyel ölümcül komplikasyonları ile hastalığın SLE veya SSk gibi hastalıklara dönüşme eğilimi göz önünde bulundurulmalıdır <sup>106</sup>.

### 2.5.6 Dermatomyozit ve Polimiyozit (DM ve PM)

İnflamatuvar miyopatiler, kas iltihabı ve kas dışı bulgularla karakterize edilen; DM, PM, immün aracılı nekrotizan miyopati, sporadik inklüzyon cisimcikli miyozit, overlap miyozitler gibi gruplara ayrılan sistemik otoimmün hastalıklardır <sup>107,108</sup>. İnflamatuvar miyopatilerin görülme sıklığı yılda milyonda 1,16 ile 19 arasında değişmektedir ve prevalansları 100.000 kişide 2,4 ile 33,8 arasındadır <sup>109</sup>.

PM ve DM'nin farklı patofizyolojik mekanizmaları vardır. PM'de, kas liflerine saldıran CD8-pozitif sitotoksik T hücreleri etkili iken; DM, kas ve derideki kılcal damarlarda kompleman aracılı hasar ile karakterize edilir <sup>110,111</sup>. PM; haftalar/aylar içinde gelişen, proksimal kaslarda zayıflık ile ortaya çıkan subakut bir miyopati olarak tanımlanır. Döküntüler DM'nin erken tanınmasını sağlarken PM'nin gerçek başlangıcının saptanması kolay değildir <sup>112</sup>. Miyozitlerde genellikle kas enzimleri yükselir ve EMG'de miyopatik bir patern ortaya çıkar. DM hastaları, tipik olarak proksimal kas güçsüzlüğü ve kutanöz belirtilerle başvururlar. DM'nin patognomonik cilt özellikleri arasında eklemlerin ekstansör yüzeylerinde döküntü ve eritematöz lezyonlar (Gottron papülleri) yer alır. Anti-Mi2 ile ilişkili DM'de, kaslarda tipik olarak vaskülopati belirtileri (kılcal damarlarda kayıp, kılcal damarlarda C5b-C9 birikmesi ve endotelial mikrotübüler inklüzyonların varlığı) görülür <sup>113</sup>. Anti-NXP2 veya anti-TIF 1 otoantikorları pozitif olan hastalarda malignite riskinde artış gösterilmiştir, ayrıca anti-TIF 1 pozitifliği saptanan hastalarda saptanmayanlara göre daha fazla cilt tutulumu izlenmektedir <sup>114,115</sup>.

### 2.5.7 Undiferansiye Bağ Doku Hastalığı (UBDH)

Undiferansiye bağ dokusu hastalığı terimi, klinik semptomların ve serolojik anormalliklerin otoimmün hastalığı düşündürdüğü, ancak SLE, SjS, MBDH, SSk, PM/DM veya RA gibi iyi bilinen herhangi bir bağ dokusu hastalığının tanı kriterlerini karşılamaya yeterli olmadığı bir hastalık evresini temsil eder <sup>116,117</sup>. UBDH genellikle iyi seyirli olsa da diğer bağ doku hastalıklarına dönüşebilmekte ve hastalığın seyrinde değişiklikler meydana gelebilmektedir <sup>117</sup>. UBDH seyrinde görülen yaygın klinik semptomlar arasında Raynaud fenomeni, ateş, artrit, serözit (plörit, perikardit), sıkka semptomları, cilt tutulumu (fotosensitivite, döküntü),

merkezi/periferik sinir sistemi semptomları, vaskülit, pulmoner tutulum, miyozit ve ateroskleroz yer almaktadır <sup>118</sup>.

## 2.6 Yapay Zeka Yöntemleri

Yapay zeka, bir bilgisayar sisteminin geleneksel olarak insan zekası gerektirecek bir görevi yerine getirme yeteneği olarak tanımlanabilir. Yapay zeka alanında farklı alt kategoriler vardır. Yapay zeka tekniklerinin 'makine öğrenimi' (ML) olarak adlandırılan bir alt grubu, çoğunlukla eğitim setleri olarak temel gerçek verileri kullanarak kendisine sunulan verilerden otomatik olarak öğrenebilmektedir <sup>119</sup>.

Yapay zeka teknolojileri; romatoloji hizmetlerinin geleceği için büyük ümit vaat etmektedir. Yapay zekanın romatoloji uygulamalarında kullanımı; klinik tanı doğruluğunu arttırmak, tedavi stratejilerini kişiselleştirmek ve hasta bakımını optimize etmek gibi potansiyellere sahiptir <sup>5</sup>.

Son yıllarda yapay zeka yöntemleri kullanılarak romatoloji alanında görüntüleme bulguları ile laboratuvar verilerinin tanısal süreçte kullanılması, erken tanı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi alanlarında yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. Bai ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada <sup>120</sup>, yapay sinir ağı kullanarak RA hastalarını doğru bir şekilde tanımlamak için bir model geliştirmişlerdir. Andersen ve ark. tarafından yapılan çalışmada <sup>121</sup> RA'lı hastaların Doppler ultrason görüntüleri kullanılarak hastalıklı sinoviyumu tespit etmek ve hastalık aktivitesinin puanlanması amaçlanmıştır. Sinir ağlarının uzman bir romatologla karşılaştırıldığında benzer doğruluk, sensitivite ve spesifite değerlerine ulaşıldığı görülmüştür <sup>121</sup>. Niu ve ark. <sup>122</sup> yapay zeka modellemesi ile pSS tanısında ultrasonografi ile submandibular, parotis ve lakrimal bezleri değerlendirmişler; yapay zekanın tanısal doğruluk oranını parotis, submandibular ve lakrimal gland için sırasıyla %93.4, %92.0 ve %91.3 olarak saptamışlardır. SjS hastalarının dahil edildiği bir başka yapay zeka çalışmasında SjS hastalarında lenfoma gelişimi açısından öngörü modelleri oluşturularak %96.2 duyarlılık ve %96 özgüllük oranları elde edilmiştir <sup>123</sup>. Adamichou ve ark. <sup>124</sup> tarafından yapılan bir çalışmada yapay zeka modeli ile SLE klinik ve serolojik özelliklerine dayanarak SLE Risk Olasılık Endeksi adı verilen bir tanı algoritması geliştirilmiştir. Bu algoritmada 7'den büyük bir skorun doğruluk oranı 94.2 olup sırası ile erken hastalık, böbrek

tutulumu ve nöropsikiyatrik tutulumda duyarlılığı %93.8, %97.9 ve %91.8 olarak bulunmuştur. Yine bir başka çalışmada 10 yaygın laboratuvar testi kullanılarak yapılan tanı modelinin SLE tanısında yüksek doğruluk oranlarına ulaştığı görülmüş; modelin çevrimiçi bir versiyonu, SLE'nin ayırıcı tanısı için potansiyel olarak kullanıma sunulmuştur <sup>125</sup>.



### **3 GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Araştırmanın Yeri, Süresi ve Etik Kurul Onayı**

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya başlanmadan önce Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (Karar No: KAEK-280). Çalışma Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen ilkelere uygun olarak gerçekleştirildi. Gerekli verilerin hastane veri tabanından kullanılabilmesi için, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği'nden veri kullanım izni alındı. Etik kurul onayı alındıktan sonra Haziran 2023- Mayıs 2024 arasında veriler toplandı.

#### **3.2 Çalışmanın Popülasyonu**

Çalışmanın evreni Akdeniz Üniversitesi Romatoloji Polikliniği'ne 2014-2024 yılları arasında başvuran ve ANA pozitifliği saptanmış toplam 663 kişilik popülasyondan oluşmaktadır.

#### **3.3 Çalışma Yöntemi**

Araştırma hastalara ait laboratuvar verilerin retrospektif olarak toplanmasına dayanan klinik bir çalışmadır.

#### **3.4 Veri Toplama Metotları**

Hasta dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedildi. Laboratuvar verileri gruplandırıldı, tekrarlayan tetkiklerin varlığında tanı anındaki (tanısal değil ise ilk başvurusundaki) sonuçlar değerlendirmeye alındı.

#### **3.5 Yapay Zeka ile Sınıflandırma**

Bu bölüm, ANA pozitif hastalıkların sınıflandırılması için kullanılan yapay zeka yöntemlerini detaylandırmaktadır. Modern tıbbi araştırmalarda, büyük veri setlerinden anlamlı sonuçlar çıkarmak ve hastalık tanı süreçlerini iyileştirmek için yapay zeka teknolojilerinden yararlanılmaktadır. Projede, otomatik makine öğrenimi aracı olan Auto-Weka kullanılarak, çeşitli sınıflandırma modelleri

arasından en uygun olanının seçilmesi ve bu modellerin hiperparametrelerinin en iyi şekilde ayarlanması amaçlanmıştır.

Sınıflandırma süreci, öncelikle veri setinin hazırlanması ve ön işlem görmesi ile başlar. Bu işlemler, verinin model tarafından etkin bir şekilde kullanılabilmesi için gereklidir. İlgili veri seti üzerinde eksik verilerin yönetimi, aykırı değerlerin ele alınması ve öznitelik ölçeklendirmesi gibi önemli adımlar yer almaktadır. Daha sonra, çeşitli makine öğrenimi algoritmalarının performansı Auto-Weka aracılığıyla değerlendirilir. Bu otomatik seçim süreci, modelin doğruluğunu maksimize etmek ve aşırı öğrenme (overfitting) gibi sorunları minimize etmek için kritik öneme sahiptir.

Sonuç olarak, bu bölümde yapay zeka kullanılarak elde edilen sınıflandırma model(ler)i, seçim süreci, model eğitimi ve modelin değerlendirilmesi süreçleri ayrıntılı olarak incelenecektir. Elde edilen bulgular, hastalık tanı ve tedavi süreçlerinde karar verme mekanizmalarını destekleyici bilgiler sağlayarak klinik uygulamalara önemli katkılarda bulunmayı hedeflemektedir.

### 3.6 Veri Seti ve Veri Ön İşleme

Bu çalışma için toplanan veri setinde her bir hastalık sınıfına ait ID, hastalık kısaltması, hastalık ismi ve örnek sayısı Tablo 3.1’de verilmiştir.

**Tablo 3.1:** Çalışma Grubundaki Hastaların Klinik Tanıları

| Tanı ID       | Kısaltma      | Hastalık İsmi                      | Sayısı (n) | %           |
|---------------|---------------|------------------------------------|------------|-------------|
| 1             | SLE           | Sistemik Lupus Eritematozus        | 121        | %18.25      |
| 2             | SJS           | Sjögren Sendromu                   | 132        | %19.91      |
| 3             | RA            | Romatoid Artrit                    | 121        | %18.25      |
| 4             | SSk           | Skleroderma                        | 97         | %14.63      |
| 5             | PM            | Polimiyozit                        | 4          | %0.60       |
| 6             | DM            | Dermatomiyoit                      | 9          | %1.35       |
| 7             | MBDH          | Miks Bağ Dokusu Hastalığı          | 5          | %0.75       |
| 8             | UBDH          | Undiferansiye Bağ Dokusu Hastalığı | 85         | %12.82      |
| 9             | Tanısal değil | Tanısal olmayan grup               | 89         | %13.42      |
| <b>Toplam</b> |               |                                    | <b>663</b> | <b>%100</b> |

Veri ön işleme, veri bilimi projelerinde verilerin analize uygun hale getirilmesi için kritik bir adımdır. Bu süreç, ham verilerin modelleme ve analiz için daha temiz, daha anlamlı ve daha verimli bir formata dönüştürülmesini içerir. Projemizde, ANA pozitif hastalıkların sınıflandırılmasını sağlamak için kapsamlı bir ön işleme süreci uygulanmıştır.

Veri setinde toplam 663 hastaya ait yaş ve cinsiyet bilgileri ile laboratuvar test sonuçlarını içeren 75 özellik bilgisi bulunmaktadır. Makine öğrenmesi algoritmaları için hedef sınıfı “Tanı ID” olarak tanımlanmıştır. Veri setinde bulunan dosya numarası, hasta adı ve soyadı bilgileri yapay zeka modelleri için hastalık tespitinde ayırt edici bir özellik olmadığından veri setinden kaldırılmıştır. Hastalara ait cinsiyet ve yaş özellikleri yapay zeka modelleri için ayırt edici bir özellik olabileceği için veri setinde tutulmuştur.

Veri setinde bulunan bazı özellikler eksik değerler içermektedir. Laboratuvar test özelliklerine ait eksik değer sayısı Tablo 3.2’de gösterilmektedir.

**Tablo 3.2:** Veri Setindeki Parametreler ve Eksik Olan Değer Sayıları

| Özellik Adı      | Eksik Sayısı | Özellik Adı     | Eksik Sayısı | Özellik Adı     | Eksik Sayısı | Özellik Adı         | Eksik Sayısı |
|------------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|---------------------|--------------|
| Hemoglobin       | 0            | ANA boyanma     | 0            | ANCA            | 519          | PT                  | 263          |
| Hematokrit %     | 0            | ANA titre       | 0            | ANCA titre      | 643          | APTT                | 266          |
| Lökosit sayısı   | 0            | Anti-dfs70      | 10           | C3 düzeyi       | 223          | LDH                 | 167          |
| Eritrosit sayısı | 0            | Anti-amaM2      | 10           | C4 düzeyi       | 224          | Total CK            | 329          |
| MCV              | 0            | Anti-ribozomalP | 10           | Serum kreatinin | 0            | Miyogloblin         | 550          |
| MCHC             | 0            | Anti-histon     | 10           | GFR             | 0            | Ig G                | 318          |
| Trombosit sayısı | 0            | Anti-nükleozom  | 10           | BUN             | 5            | Ig A                | 446          |
| Nötrofil sayısı  | 0            | Anti-PCNA       | 10           | Sodyum          | 39           | Ig M                | 445          |
| Lenfosit sayısı  | 0            | Anti-sentromerB | 10           | Potasyum        | 39           | TİT protein         | 8            |
| Monosit sayısı   | 0            | Anti-Jo1        | 10           | Serum albümin   | 19           | TİT hemoglobin      | 8            |
| Eozinofil sayısı | 0            | Anti-PMSc1      | 10           | Kalsiyum        | 20           | TİT eritrosit       | 8            |
| Bazofil sayısı   | 0            | Anti-Scl70      | 10           | Fosfor          | 42           | TİT lökosit         | 8            |
| CRP              | 0            | Anti-SSA        | 10           | ALT             | 0            | TİT lökosit esteraz | 8            |
| ESR              | 2            | Anti-SSB        | 10           | AST             | 3            | Spot idrar protein  | 101          |
| RF               | 138          | Anti-Ro52       | 10           | ALP             | 102          | Spot idrar albumin  | 300          |
| Anti-dsDNA EIA   | 548          | Anti-dsDNA      | 10           | GGT             | 110          |                     |              |
| Anti-dsDNA IFA   | 440          | Anti-Sm         | 10           | T. Bilirubin    | 264          |                     |              |
| Anti-CCP         | 210          | Anti-RNP        | 10           | D. Bilirubin    | 281          |                     |              |

Eksik değerlerle başa çıkmanın birkaç yaygın yolu vardır, ancak hangi yöntemi seçeceğimiz, verilerin ve projenin doğasına bağlıdır. Bir projedeki veriler ve hedef göz önünde bulundurarak, eksik değerlerle başa çıkma konusunda aşağıdaki stratejilerden biri veya birkaçı uygulanabilmektedir.

- Eksik değer olan kayıtları silme
- Eksik değerlerin ortalama/medyan/mod ile doldurulması
- Eksik değerlerin KNN (k-en yakın komşu) ile doldurulması
- Tahmin modellemesi ile doldurma
- Eksik veri kolonunu yeni bir özellik olarak kullanma
- Veriyi tahmin modellemeye dahil etmeden bırakma

Bu proje kapsamında bir özellikte eksik değer olması sorumlu klinik uzmanın bu özellik ile ilgili tahlil yapmaya gerek duymamasından kaynaklanabilmektedir. Bu kapsamda eksik değere sahip özellikler de yapay zeka algoritmaları için anlamlı bir değer olabilmektedir. Bu sebeple eksik değerler ile ilgili bir ön işleme yapmak gerekli görülmemiştir.

### 3.7 Model Seçimi ve Yapılandırma

Bu projede, sınıflandırma problemini çözmek için çeşitli makine öğrenmesi algoritmaları denenmiş ve en uygun olanının seçilmesi hedeflenmiştir. Bu süreçte Weka <sup>126</sup> platformu, sunduğu geniş algoritma seçenekleri ve kullanıcı dostu arayüzü nedeniyle tercih edilmiştir. Weka, veri madenciliği ve makine öğrenimi algoritmalarını kolayca kullanmamıza olanak tanır ve algoritma performanslarının hızlı bir şekilde karşılaştırılmasını sağlar.

Başlangıçta Weka'nın sunduğu çeşitli algoritmalar (örneğin, karar ağaçları, KNN, destek vektör makineleri, rastgele ormanlar) test edilmiş, ancak en iyi modelin seçimi ve algoritma yapılandırmasının optimize edilmesi için daha verimli bir çözüm olan Otomatik Makine Öğrenimi (AutoML) araçlarının kullanılmasına karar verilmiştir.

Auto-Weka <sup>127</sup> popüler makine öğrenmesi yazılımı olan WEKA için geliştirilmiş bir eklentidir ve sınıflandırma ve regresyon modellerinin otomatikleştirilmiş seçimi ile hiperparametre optimizasyonunu sağlar. WEKA'nın sunduğu geniş makine

öğrenmesi algoritması ve özellik mühendisliği seçeneklerinin, Auto-WEKA ile kullanıcı müdahalesine ihtiyaç kalmadan en iyi sonuçları veren kombinasyonu bulunabilir.

Bu çalışmada, AutoML süreçlerini basitleştirmek ve optimize etmek için Weka platformu ve onun Auto-Weka eklentisi kullanılmıştır. Weka, çeşitli makine öğrenimi algoritmalarını ve veri ön işleme tekniklerini barındıran kapsamlı bir araç seti sunar. Projede, Auto-Weka aracılığıyla, model seçimi ve hiperparametre ayarlama işlemleri otomatikleştirilmiştir. Bu sayede, ANA pozitif hastalıkların sınıflandırılması için en uygun modelin seçilmesi süreci, manuel müdahale gerektirmeden ve zaman kaybı olmadan gerçekleştirilmiştir.

Auto-Weka, veri setinin yapılandırılmasından modelin nihai değerlendirilmesine kadar olan süreçleri otomatize ederek, model geliştirme sürecini hızlandırmış ve modelleme doğruluğunu artırmıştır. Bu araç, makine öğrenimi modellerinin geliştirilmesinde kullanıcıların karşılaştığı en büyük zorluklardan biri olan doğru algoritma ve parametre seçimini kolaylaştırarak, araştırmacılara daha fazla zaman kazandırmış, çalışmanın verimliliğini artırmıştır.

Bu çalışma, AutoML araçlarının, özellikle Weka gibi güçlü bir platformda entegre edildiğinde, karmaşık sağlık verilerinden anlamlı sonuçlar elde etme kapasitesini nasıl genişletebileceğini başarıyla göstermektedir.

Auto-Weka'nın model arama ve hiperparametre optimizasyonu sırasında kullandığı sınıflandırma algoritmaları geniş bir yelpazeye yayılmıştır. Aşağıda Auto-Weka'nın yapılandırma alanında (configuration space) yer alan temel sınıflandırıcıların bir listesini bulabilirsiniz:

### **3.7.1 Auto-Weka Kapsamındaki Sınıflandırıcılar**

Bu bölümde Auto-Weka otomatik makine öğrenmesi paketinde bulunan sınıflandırıcılar belirtilmiştir. Auto-Weka, bu sınıflandırıcıları çeşitli parametre değerleriyle optimize ederek çalıştırmaktadır.

- **Bayes Sınıflandırıcıları**

**BayesNet (Bayes Ağı):** Bayes Ağı, çeşitli arama algoritmaları ve kalite ölçümleri kullanarak Bayes Ağı öğrenimi gerçekleştiren bir sınıflayıcıdır. Bu sınıflayıcı, Bayes Ağı öğrenme algoritmaları (örn. K2 ve B) için yaygın olan veri yapıları (ağ yapısı, koşullu olasılık dağılımları vb.) ve olanaklar sunar. BayesNet, veriler arasındaki koşullu bağımlılıkları modelleyerek belirsizlik altında karar vermeyi kolaylaştırır ve bu sayede etkili sınıflandırma sonuçları elde edilmesine yardımcı olur.

**NaiveBayes (Naive Bayes Sınıflandırıcı):** Naive Bayes, basit ama etkili bir olasılık tabanlı sınıflandırıcıdır. Tüm özniteliklerin birbirinden bağımsız olduğunu varsayar ve Bayes teoremini kullanarak sınıflandırma yapar. Özellikle metin sınıflandırma gibi problemlerde başarılıdır ve az miktarda veri ile hızlı bir şekilde çalışır <sup>128</sup>.

- **Ağaç Tabanlı Sınıflandırıcılar**

**J48:** Karar ağaçlarının C4.5 algoritmasının bir implementasyonudur. Veriyi özniteliklere göre dallara ayırarak hiyerarşik bir yapı oluşturur. Ağaçtaki her yaprak, bir sınıfı temsil eder. Budanmış (pruned) veya budanmamış (unpruned) karar ağaçları üretilebilir. Bu yöntem, sınıflandırma sırasında kolayca açıklanabilir kararlar sunar <sup>129</sup>.

**LMT (Logistic Model Trees):** LMT, lojistik regresyon fonksiyonlarını yapraklarında barındıran bir karar ağacıdır. Her dal, farklı özelliklere dayalı olarak veriyi bölerken, yapraklarda lojistik regresyon kullanarak sınıflandırma yapılır. Bu model, karar ağaçlarının açıklanabilirliğini lojistik regresyonun güçlü tahmin performansı ile birleştirir <sup>130</sup>.

**M5P:** M5P, hem regresyon hem de sınıflandırma problemlerinde kullanılan bir modeldir. M5 algoritmasını kullanır ve sayısal hedefler için regresyon ağaçları oluşturur. Bu model, ağaç yapısını kullanarak sürekli değerler tahmin eder <sup>131</sup>.

**RandomForest:** Birden fazla karar ağacı kullanarak bir sınıflandırma veya regresyon modeli oluşturur. Her ağaç rastgele seçilen özellikler ve verilerle eğitilir. Sonuçta, her ağacın tahmini alınır ve nihai sınıflandırma çoğunluk oyu ile belirlenir.

Bu yöntem genellikle yüksek doğruluk sağlar ve aşırı öğrenmeye (overfitting) karşı dayanıklıdır <sup>132</sup>.

**RandomTree:** Her düğümde K tane rastgele seçilmiş özneliği dikkate alarak bir ağaç oluşturan bir sınıflayıcıdır. Bu sınıflayıcı, budama işlemi gerçekleştirmemektedir. Ayrıca, bir tutma setine (backfitting) dayalı olarak sınıf olasılıklarını (veya regresyon durumunda hedef ortalamasını) tahmin etme seçeneği de sunar. Rastgele öznelik seçim süreci, modelin çeşitliliğini artırarak aşırı uyumu önlemeye yardımcı olur ve bu sayede daha sağlam sınıflandırma sonuçları elde edilmesini sağlar.

**REPTree:** REPTree, hızlı bir karar ağacı öğrenicisi olarak bilinir. Bilgi kazancı ve varyans kullanarak bir karar/regresyon ağacı inşa eder ve ardından azaltılmış hata budaması (backfitting ile birlikte) uygulayarak bu ağacı budar. Bu sınıflayıcı, sayısal öznelikler için değerleri yalnızca bir kez sıralar. Eksik değerler, ilgili örnekleri parçalara ayırarak (C4.5 yönteminde olduğu gibi) ele alınır. REPTree, hızlı ve etkili bir şekilde karar ağaçları oluşturmak için optimize edilmiştir, bu da onu büyük veri setleri üzerinde kullanışlı kılar.

- **Kural tabanlı sınıflandırıcılar**

**DecisionTable:** Karar tablosu, öznelik değerlerinin bir kombinasyonuna dayalı olarak sınıflandırma yapar. Özneliklerin her olası kombinasyonu için bir sınıf atanır. Bu model, basit ve açıklanabilir kararlar sunar <sup>133</sup>.

**JRip:** JRip, "RIPPER" (Repeated Incremental Pruning to Produce Error Reduction) algoritmasını uygular. Bu algoritma, kuralları tekrar tekrar budayarak daha basit ve etkili kural setleri üretir. JRip, özellikle ayrık veri setleri üzerinde iyi performans gösterir <sup>134</sup>.

**M5Rules:** M5Rules, ayır ve fethet (separate-and-conquer) yaklaşımını kullanarak regresyon problemleri için bir karar listesi üreten bir sınıflayıcıdır. Her bir iterasyonda, M5 algoritmasını kullanarak bir model ağacı inşa eder ve en "iyi" yaprağı bir kural haline getirir. Bu süreç, regresyon problemlerine yönelik anlamlı kurallar oluşturmayı ve modelin genelleme yeteneğini artırmayı hedefler. M5Rules, böylece karmaşık verilerden anlamlı bilgilerin çıkarılmasına yardımcı olur <sup>135</sup>.

**OneR:** OneR, minimum hata oranına sahip özniteliği kullanarak tahmin yapmak için tasarlanmış bir sınıflayıcıdır. Bu sınıflayıcı, sayısal öznitelikleri ayrık hale getirerek çalışır ve en basit sınıflandırma modelini oluşturur. OneR, her bir özniteliğin sınıfı nasıl ayırdığını değerlendirir ve en iyi performansı gösteren özniteliği seçer. Böylece, karmaşık modelleme yerine basit ve anlaşılır bir yaklaşım sunarak hızlı bir şekilde tahmin yapar. Bu özellik, özellikle veri setleri üzerinde hızlı bir ön analiz yapmak için yararlıdır <sup>136</sup>.

**PART:** PART, bir PART karar listesi oluşturmak için tasarlanmış bir sınıflayıcıdır. Bu sınıflayıcı, ayır ve fethet (separate-and-conquer) yaklaşımını kullanarak çalışır. Her bir iterasyonda, bir kısmi C4.5 karar ağacı inşa eder ve en "iyi" yaprağı bir kural haline getirir. PART, böylece anlamlı ve uygulanabilir kurallar üreterek sınıflandırma işlemini basit ve etkili bir şekilde gerçekleştirir. Bu yöntem, hem modelin genelleme yeteneğini artırır hem de karar verme süreçlerini daha anlaşılır hale getirir <sup>137</sup>.

- **Fonksiyon Tabanlı Sınıflandırıcılar**

**GaussianProcesses:** GaussianProcesses, hiperparametre ayarı gerektirmeden regresyon yapmak için Gaussian süreçlerini kullanan bir sınıflayıcıdır. Gürültü seviyesini ayarlamak daha kolay hale getirmek için, hedef özelliği ve diğer özellikler (normalizasyon/standartlaştırma açıldığında) için normalizasyon veya standartlaştırma uygular. Eksik veriler, genel ortalama veya en sık görülen değer ile değiştirilir. Ayrıca, nominal (kategorik) özellikler ikili (0 veya 1) hale dönüştürülür. Eğer kullanılan çekirdek CachedKernel ise, çekirdek önbellekleme kapatılır. Bu yöntem, verilerin daha iyi bir şekilde modellenmesine yardımcı olur ve regresyon sonuçlarını iyileştirir <sup>138</sup>.

**LinearRegression:** LinearRegression, tahmin yapmak için doğrusal regresyon kullanan bir sınıflayıcıdır. Model seçimini yapmak için Akaike kriterini kullanır. Ayrıca, her bir örneğe farklı ağırlıklar verebilir, bu da bazı verilerin daha fazla etkisi olmasını sağlar. Bu özellikler, daha doğru tahminler elde etmeye yardımcı olur <sup>139</sup>.

**Logistic:** Logistic, çoklu sınıflar için bir lojistik regresyon modeli oluşturup kullanan bir sınıflayıcıdır. Ridge tahmincisi ile çalışır, bu da modelin karmaşıklığını

kontrol ederek aşırı öğrenmeyi (overfitting) önlemeye yardımcı olur. Bu sayede, daha güvenilir tahminler yapma yeteneği sunar <sup>140</sup>.

**MultilayerPerceptron:** MultilayerPerceptron, örnekleri sınıflandırmak için çok katmanlı bir algılayıcıyı (perceptron) öğrenmek amacıyla geri yayılım (backpropagation) kullanan bir sınıflayıcıdır. Ağ yapısı elle oluşturulabilir veya basit bir kural kullanılarak ayarlanabilir. Ayrıca, ağın parametreleri eğitim süresince izlenebilir ve değiştirilebilir. Bu ağdaki düğümler genellikle sigmoid aktivasyon fonksiyonu kullanır; ancak eğer sınıf sayısal bir değerse, çıkış düğümleri eşiklenmemiş doğrusal birimler haline gelir. Bu özellikleri, daha karmaşık verileri etkili bir şekilde öğrenebilmesine olanak tanır.

**SGD (Stochastic Gradient Descent):** SGD, farklı lineer modelleri (örneğin, ikili sınıf destek vektör makineleri ve lojistik regresyon) öğrenmek için stokastik gradyan iniş yöntemini kullanır. Bu sınıflayıcı, eksik verileri ortalama değerlerle doldurur, kategorik verileri ikili verilere dönüştürür ve tüm verileri normalize eder, böylece çıktıdaki değerler normalize edilmiş verilere göre hesaplanır. Sayısal veriler için kare kayıp, Huber kaybı veya epsilon-duyarsız kayıp gibi yöntemler kullanılır; bu yöntemler genellikle daha yüksek öğrenme oranları gerektirebilir.

**SimpleLogistic:** lineer lojistik regresyon modelleri oluşturmak için kullanılır. Bu sınıflayıcı, lojistik modelleri oluşturmak için temel öğrenme yöntemleri olarak basit regresyon fonksiyonları ile LogitBoost yöntemini kullanır. Optimal LogitBoost iterasyon sayısı, çapraz doğrulama ile belirlenir, bu da otomatik özellik seçimine olanak tanır. Bu sayede modelin en iyi performansı sağlanır <sup>141</sup>.

**SMO (Sequential Minimal Optimization):** Destek vektör sınıflayıcısını eğitmek için John Platt'ın <sup>142</sup> geliştirdiği bir algoritmayı uygular. Bu uygulama, eksik değerleri global olarak doldurur ve nominal özellikleri ikili verilere dönüştürür. Ayrıca, tüm özellikleri varsayılan olarak normalize eder; bu da çıktılarıdaki katsayıların normalleştirilmiş verilere dayandığı anlamına gelir; bu durum sınıflayıcının yorumlanması açısından önemlidir.

Çoklu sınıf problemleri, çiftler halinde sınıflandırma (1'e karşı 1) yöntemiyle çözülür. Doğru olasılık tahminleri elde etmek için, destek vektör makinesinin çıktısına kalibrasyon modelleri uyduran bir seçenek kullanılır. Çoklu sınıf

durumunda, tahmin edilen olasılıklar Hastie ve Tibshirani'nin <sup>143</sup> çiftler arası eşleştirme yöntemiyle birleştirilir <sup>144</sup>.

**SMOreg:** Regresyon için destek vektör makinesini uygular. Bu modelin parametreleri, çeşitli algoritmalar kullanılarak öğrenilebilir. Hangi algoritmanın kullanılacağı, RegOptimizer ayarlanarak belirlenir. En popüler algoritma RegSMOImproved, Shevade, Keerthi ve diğerleri tarafından geliştirilmiştir ve bu algoritma varsayılan RegOptimizer olarak kullanılır <sup>145</sup>.

**VotedPerceptron:** VotedPerceptron, Freund ve Schapire tarafından geliştirilen perceptron algoritmasını uygular. Çoklu perceptron modelleri kullanılarak sınıflandırma yapılır <sup>146,147</sup>.

- **Tembel (Lazy) Sınıflandırıcılar**

**IBk:** K-en yakın komşu sınıflandırıcısıdır. Bu sınıflayıcı, K değerini çapraz doğrulama (cross-validation) kullanarak belirleyebilir. Ayrıca, sınıflandırma sırasında mesafe ağırlığı uygulama yeteneğine de sahiptir. Yani, komşuların uzaklığına bağlı olarak ağırlıklandırma yaparak, daha yakın olan komşuların sınıflandırmadaki etkisini artırabilir. Bu sayede daha doğru tahminler yapma imkanı sunar <sup>148</sup>.

**KStar:** Örnek tabanlı bir sınıflandırıcıdır. Bu, bir test örneğinin sınıfının, benzerliği belirleyen bir benzerlik fonksiyonu kullanılarak o örneğe en yakın olan eğitim örneklerinin sınıfına dayandığı anlamına gelir. KStar, diğer örnek tabanlı öğrencilerden farklı olarak, bir entropi tabanlı mesafe fonksiyonu kullanarak benzerlikleri hesaplar. Bu sayede, sınıflandırma işlemi sırasında, veriler arasındaki karmaşıklığı dikkate alarak daha etkili sonuçlar elde eder <sup>149</sup>.

**LWL (Locally Weighted Learning):** Yerel örneklerin ağırlıklandırılmasıyla öğrenme yapan bir sınıflandırıcıdır. Her test örneği için en yakın eğitim örnekleri dikkate alınır ve bu örneklerin ağırlıklarıyla sınıflandırma yapılır <sup>150</sup>.

- **Meta Sınıflandırıcılar**

**AdaBoostM1:** Nominal sınıf sınıflandırıcılarını güçlendirmek için Adaboost M1 yöntemini kullanan bir sınıflandırıcıdır. Bu sınıflandırıcı, yalnızca nominal sınıf

problemleriyle çalışabilir. AdaBoost, zayıf sınıflandırıcıları birleştirerek güçlü bir sınıflandırıcı oluşturarak genellikle performansı önemli ölçüde artırır. Ancak, bazı durumlarda aşırı uyum (overfitting) riski taşır, bu nedenle dikkatli bir şekilde uygulanması gerekir. Bu yöntem, her bir zayıf sınıflandırıcının hatalarını öğrenerek, daha iyi sonuçlar elde etmeye yardımcı olur <sup>151</sup>.

**AttributeSelectedClassifier:** Bu model, sınıflandırma işleminden önce eğitim ve test verilerinin boyutunu azaltmak için özellik seçimi yapan bir sınıflandırıcıdır. Bu yöntem, gereksiz veya alakasız özellikleri ele alarak modelin karmaşıklığını azaltır ve böylece daha hızlı öğrenme süreleri ile daha iyi genel performans sağlar. Özellik seçimi, modelin daha iyi genelleme yapmasına ve aşırı uyum riskinin azaltılmasına yardımcı olur. Sonuç olarak, sınıflandırıcı daha etkili bir şekilde çalışabilir.

**Bagging:** Bir sınıflandırıcıyı birleştirerek varyansı azaltmak için kullanılan bir sınıflandırıcıdır. Temel öğreniciye bağlı olarak hem sınıflandırma hem de regresyon işlemleri gerçekleştirebilir. Bu yöntem, eğitim veri kümesinin farklı alt kümeleri üzerinde birden fazla model eğiterek, elde edilen modellerin çıktılarının birleştirilmesiyle çalışır. Bu sayede, modelin genelleme kapasitesi artırılır ve aşırı uyum (overfitting) riski azaltılır. Bagging, genellikle daha kararlı ve güvenilir tahminler sağlamak için kullanılır <sup>152</sup>.

**RandomCommittee:** Rastgele tabanlı sınıflandırıcıların bir topluluğunu (ensemble) oluşturmak için kullanılan bir sınıflandırıcıdır. Her bir taban sınıflandırıcı, farklı bir rastgele sayı tohumu kullanılarak (ancak aynı veri seti üzerinden) inşa edilir. Bu çeşitlilik, modelin genel performansını artırmak için önemlidir. Son tahmin, bireysel taban sınıflandırıcılarının ürettiği tahminlerin düz bir ortalaması alınarak yapılır. Bu yöntem, modelin genelleme yeteneğini geliştirmeye ve daha sağlam sonuçlar elde etmeye yardımcı olur.

**RandomSubSpace:** karar ağaçlarına dayalı bir sınıflayıcı oluşturmak için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, eğitim verisinde en yüksek doğruluğu korurken, karmaşıklığı arttıkça genelleme doğruluğunu da iyileştirmeyi hedefler. Sınıflayıcı, özellik vektörünün bileşenlerinden rastgele alt kümeler seçerek sistematik olarak inşa edilen birden fazla ağaçtan oluşur. Yani, her ağaç, rastgele

seçilmiş alt alanlarda (subspace) oluşturulur. Bu yaklaşım, modelin çeşitliliğini artırarak daha sağlam ve güvenilir sonuçlar elde etmeye yardımcı olur <sup>153</sup>.

**Stacking:** Birden fazla sınıflayıcıyı birleştirerek daha güçlü bir model oluşturmayı amaçlayan bir yöntemdir. Bu yöntem, farklı sınıflayıcıların tahminlerini bir araya getirir ve bu tahminleri yeni bir modelin girdisi olarak kullanır. Stacking, hem sınıflandırma hem de regresyon problemlerinde uygulanabilir. Bu yaklaşım, çeşitli sınıflayıcıların güçlü yönlerini bir araya getirerek, genelleme yeteneğini artırmayı ve daha doğru sonuçlar elde etmeyi sağlar <sup>154</sup>.

**Vote:** Birden fazla sınıflayıcıyı bir araya getirerek sınıflandırma sonuçlarını birleştiren bir yöntemdir. Bu sınıf, farklı sınıflayıcılardan elde edilen olasılık tahminlerinin kombinasyonlarını kullanarak son bir tahmin yapar. Örneğin, her sınıflayıcının oyunu kullanarak, en çok oy alan sınıf ya da olasılık tahminleri baz alınarak en yüksek değerlere sahip olan sınıf belirlenir. Bu yaklaşım, çeşitli sınıflayıcıların bir araya getirilmesi sayesinde genel performansı artırmayı ve daha doğru sınıflandırmalar elde etmeyi sağlar <sup>155</sup>.

### 3.7.2 Auto-Weka Kapsamındaki Özellik Bulucu ve Değerlendirici Algoritmalar

Bu bölümde, Auto-Weka otomatik makine öğrenmesi paketinde yer alan özellik bulucu ve değerlendirici algoritmalar ele alınmaktadır. Özellik bulucu algoritmalar, bir veri kümesindeki önemli ve anlamlı özelliklerin belirlenmesine yardımcı olurken, değerlendirici algoritmalar ise bu özelliklerin modelleme sürecindeki etkilerini analiz eder. Özellik seçimi, makine öğrenimi modellerinin performansını artırmak ve overfitting (aşırı öğrenme) riskini azaltmak için kritik bir adımdır.

Auto-Weka, kullanıcıların veri kümesine en uygun özellikleri seçmelerini sağlayan çeşitli algoritmalar sunar. Bu algoritmalar, verinin yapısını analiz ederek hangi özelliklerin modelin başarısını artıracağını belirler. Değerlendirme algoritmaları ise seçilen özelliklerin model performansını nasıl etkilediğini analiz ederek, kullanıcıya en iyi sonuçları sağlayacak kombinasyonları önermektedir.

Bu sayede, Auto-Weka kullanıcıları, makine öğrenimi süreçlerini daha verimli ve etkili bir şekilde gerçekleştirme imkânına sahip olur. Özellikle karmaşık veri

setleriyle çalışırken, uygun özelliklerin seçilmesi ve değerlendirilmesi, modelin genel başarısını önemli ölçüde artırabilir.

**BestFirst Özellik Bulucu Algoritması:** BestFirst algoritması, özellik alt kümesi aramasını açgözlü tepeden tırmanma (greedy hillclimbing) yöntemini kullanarak gerçekleştirir ve geri izleme (backtracking) imkanı sunar. Bu algoritma, belirli bir hedef fonksiyonunu optimize etmeye çalışırken, belirli bir sayıda ardışık iyileşmeyen düğümün izin verilmesiyle geri izleme seviyesini kontrol etme imkanı sağlar. BestFirst algoritması, özellik arama sürecine boş bir özellik kümesiyle başlayabilir ve ileri yönde (forward) arama yapabilir veya tam bir özellik kümesiyle başlayarak geri yönde (backward) arama gerçekleştirebilir. Ayrıca, belirli bir noktada tüm olası tekil özellik eklemeleri ve silmeleri dikkate alarak her iki yönde de (hem ileri hem geri) arama yapma yeteneğine sahiptir. Bu özellikleri, BestFirst algoritmasını daha esnek ve etkili bir özellik seçme aracı haline getirir.

**GreedyStepWise Özellik Bulucu Algoritması:** GreedyStepWise algoritması, özellik alt kümesi arama alanında açgözlü bir ileri (forward) veya geri (backward) arama gerçekleştirir. Bu algoritma, boş bir özellik kümesiyle, tüm özelliklerle veya alanın içindeki herhangi bir noktadan başlayabilir. Arama, eklenen veya çıkarılan herhangi bir özellik, değerlendirme (evaluation) değerinde bir azalmaya neden olduğunda durur. Ayrıca, algoritma özellikleri bir taraftan diğerine geçerken seçilen özelliklerin sırasını kaydederek, sıralı bir özellik listesi oluşturabilir. Bu özellikleri sayesinde, GreedyStepWise, hem esnek bir arama süreci sağlar hem de en iyi özelliklerin belirlenmesinde etkili bir yöntem sunar.

**CfsSubsetEval Özellik Değerlendirici Algoritması:** CfsSubsetEval algoritması, bir özellik alt kümesinin değerini değerlendirirken, her bir özelliğin bireysel öngörü yeteneğini ve aralarındaki örtüşme derecesini dikkate alır. Bu algoritma, sınıf ile yüksek derecede korelasyona sahip olan, ancak kendi aralarında düşük korelasyona sahip olan özellik alt kümelerini tercih eder. Böylece, özelliklerin birbirleriyle olan ilişkileri göz önünde bulundurularak, modelin doğruluğunu artıracak en iyi özellik setleri seçilir. CfsSubsetEval, gereksiz özellikleri elemek ve modelin genel performansını iyileştirmek için etkili bir yöntem sunar <sup>156</sup>.

### 3.8 Deney Tasarımı

Çalışma kapsamında, ANA pozitifliği tespit edilen hastalıkların sınıflandırılması için çeşitli deneyler tasarlanmıştır. Deneylerin amacı, farklı tanı gruplarını ayırt edebilmek ve her bir hastalığın sınıflandırma performansını ölçmektir. Her bir deneyde, bir veya daha fazla tanı grubu diğer gruplarla karşılaştırılarak sınıflandırma algoritmalarının performansı test edilmiştir.

**Deney 1.0:** İlk deney seti, veri setindeki tüm sınıfların (1-9) karşılaştırıldığı çok sınıflı bir senaryoyu kapsar. Bu deneylerde her bir hastalık grubu sırasıyla diğer gruplarla karşılaştırılarak sınıflandırma modellerinin genel performansı analiz edilmiştir.

**Deney 1.1-1.4:** Deney 1.1 ile 1.4 arasında, tek bir hastalık grubu(1,2,3,4) diğer sekiz hastalık grubuna karşı test edilmiştir. Bu deneyler, hangi hastalık grubunun sınıflandırılması zor veya kolay olduğunu anlamak için kritik bir önem taşır.

Bu deneylerin amacı, dengesiz ve eksik verilerle başa çıkmanın yanı sıra, her bir hastalık grubunun sınıflandırma başarısını belirleyerek model performansını optimize etmektir. Ayrıca, bu deneyler sonucunda en zor ayırt edilebilen hastalık grupları belirlenebilir ve bu gruplar üzerinde daha ileri model iyileştirmeleri yapılabilir.

#### 3.8.1 Model Eğitimi

Bu çalışmada kullanılan modellerin eğitimi, Auto-Weka platformu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Auto-Weka, çeşitli makine öğrenimi algoritmalarını ve hiperparametre ayarlarını otomatik olarak seçerek en iyi modeli bulmayı amaçlamaktadır. Eğitim süreci boyunca, çapraz doğrulama (cross validation) yöntemi kullanılarak model performansları değerlendirilmiş ve optimizasyon işlemleri gerçekleştirilmiştir.

- **Model Yapılandırılması**

Auto-Weka aracılığıyla model yapılandırmaları gerçekleştirilmiştir. Tablo 3.3, Auto-Weka'nın yapılandırması sırasında kullanılan parametreleri göstermektedir.

**Tablo 3.3:** Auto-Weka yapılandırma parametre değerleri

| Parametre        | Değer     |
|------------------|-----------|
| batchSize        | 100       |
| debug            | False     |
| memLimit         | 32768 MB  |
| metric           | FMeasure  |
| parallelRuns     | 8         |
| timeLimit        | 60 dakika |
| nBestConfigs     | 1         |
| numDecimalPlaces | 2         |
| seed             | 123       |

Batch Size değeri 100 olarak ayarlanmış ve eğitim sırasında belleğin etkin kullanımı sağlanmıştır. Eğitim sırasında, model performansını değerlendirmek için FMeasure metriği kullanılmıştır. Ayrıca, sistem kaynaklarının verimli bir şekilde kullanılabilmesi için 8 paralel işlem gerçekleştirilmiş ve her bir deney için 60 dakikalık bir süre limiti belirlenmiştir.

- **Veri Setinin Bölünmesi**

Bu çalışmada model performansını değerlendirmek için 10-fold cross-validation yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntem, veri setinin eğitim ve test aşamaları için nasıl bölündüğünü ve modelin doğruluğunun nasıl ölçüldüğünü belirleyen kritik bir adımdır. Çapraz doğrulama, modelin sadece eğitildiği veri üzerinde değil, aynı zamanda daha önce görmediği veriler üzerinde nasıl performans gösterdiğini anlamamıza yardımcı olur.

10-fold cross-validation, veri setini 10 eşit parçaya bölerek eğitim ve test işlemini tekrar tekrar gerçekleştiren bir tekniktir. Aşağıda bu sürecin nasıl işlediği açıklanmıştır:

**Veri setinin bölünmesi:** Veri seti, rastgele bir şekilde 10 eşit parçaya bölünür. Her bir parça veri setinin yaklaşık %10'unu içerir.

**Eğitim ve test aşamaları:** Yöntem, 10 farklı iterasyon boyunca modelin eğitilip test edilmesini sağlar. Her iterasyonda:

- 9 parça veri modelin eğitimi için kullanılır.
- 1 parça veri ise modelin test edilmesi için ayrılır.

Bu işlem 10 defa tekrarlanarak her bir parça bir kez test verisi olarak kullanılmış olur.

**Ortalama performans ölçümü:** Her bir iterasyon sonunda modelin performansı çeşitli metrikler (bu çalışmada FMeasure) ile ölçülür. Sonuçta, 10 farklı test sonucunun ortalaması alınarak modelin genel performansı hesaplanır. Bu yaklaşım, modelin doğruluğunu daha güvenilir bir şekilde ölçmemize olanak tanır.

### 3.8.2 Model Değerlendirme Yöntemleri

Bu çalışmada, sınıflandırma modellerinin performansını değerlendirmek için çeşitli metrikler kullanılmıştır. Her bir metriğin amacı, modelin doğru sınıflandırma kabiliyetini, hata oranlarını ve genel performansını daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koymaktır. Aşağıda bu metrikler ve bunların matematiksel temelleri detaylı bir şekilde açıklanmaktadır.

- TP: Doğru Pozitif
- TN: Doğru Negatif
- FP: Yanlış Pozitif
- FN: Yanlış Negatif

#### Doğruluk (Accuracy)

Doğruluk, modelin tüm sınıflar için doğru sınıflandırma oranını gösterir. Doğru sınıflandırılan örneklerin toplam örnek sayısına oranı olarak hesaplanır.

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN}$$

#### Kesinlik (Precision)

Kesinlik, modelin pozitif olarak tahmin ettiği örneklerin ne kadarının gerçekten doğru olduğunu gösterir. Yanlış pozitif tahminlerin düşük olduğu modellerde yüksek kesinlik elde edilir.

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP}$$

Kesinlik, özellikle yanlış pozitiflerin minimize edilmesi gereken durumlarda önemli bir metriktir.

### **Sensitivite (Sensitivity)**

Sensitivite, pozitif örneklerin ne kadarının doğru şekilde pozitif olarak sınıflandırıldığını gösterir. Yanlış negatiflerin oranını azaltmaya odaklanır. Yüksek bir sensitivite, modelin gerçek pozitifleri yakalama yeteneğini ifade eder.

$$Sensitivity = \frac{TP}{TP + FN}$$

### **Spesifite (Specificity)**

Özgüllük, negatif örneklerin ne kadarının doğru şekilde negatif olarak sınıflandırıldığını gösterir. Yanlış pozitif oranını azaltmaya odaklanır ve modelin negatif sınıfı doğru bir şekilde tanıma yeteneğini ölçer.

$$Specifity = \frac{TN}{TN + FP}$$

### **F1 Skoru**

F1 Skoru, kesinlik ve duyarlılığın harmonik ortalaması olarak hesaplanır. Kesinlik (Precision) ve Duyarlılık (Recall) arasında bir denge kurarak, sınıflandırma modelinin genel performansını değerlendirir.

$$F1 Skoru = 2x \frac{Precision \times Recall}{Precision + Recall}$$

Dengesiz veri setlerinde kesinlik ve duyarlılığın ayrı ayrı incelenmesi yeterli olmayabilir, bu yüzden F1 Skoru daha dengeli bir performans değerlendirmesi sunar.

### **Matthews Korelasyon Katsayısı (MCC)**

MCC, sınıflandırma performansını dengeli bir şekilde ölçen bir metriktir. Tüm sınıflar (pozitif ve negatif) için doğru ve yanlış sınıflandırmaları dikkate alır.

$$MCC = \frac{(TP \times TN) - (FP \times FN)}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}}$$

MCC, özellikle dengesiz veri setlerinde modelin performansını daha doğru bir şekilde yansıtan bir metriktir. Değer aralığı -1 ile +1 arasında olup, 1 mükemmel sınıflandırmayı, 0 rasgele sınıflandırmayı ve -1 ters sınıflandırmayı gösterir.

### ROC Eğrisi Altındaki Alan (ROC Alanı)

ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi, doğru pozitif oranı ile yanlış pozitif oranı arasındaki ilişkiyi gösterir. ROC eğrisi altındaki alan (AUC: Area Under the Curve), modelin sınıflar arasındaki ayırım gücünü ölçer.

$$ROC\ AUC = \int_0^1 TP_{Rate} d(FP_{Rate})$$

ROC AUC değeri 1'e ne kadar yakınsa, modelin sınıflar arasındaki ayırım gücü o kadar yüksektir.

### 3.9 İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS 23 (Statistical Package of Social Science) programı kullanıldı. Çalışma popülasyonunun genel özellikleri tanımlayıcı istatistiklerle sunuldu. Veriler toplam sayı (n) ve yüzdelik (%) dilimlerle tanımlandı. Parametrik veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak hesaplandı, sayısal değişkenler ortanca (median) değer [çeyrekler arası genişlik], kategorik değişkenler sayı ile ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında; Ki-Kare testi veya Fisher's exact test (hangisi uygun ise), sayısal (sürekli) değişkenlerin karşılaştırılmasında; Student-T testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. p değeri  $< 0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4 BULGULAR

### 4.1 Hastaların ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri

Çalışmaya ANA pozitifliği saptanan toplam 663 hasta dahil edildi. Çalışma grubunda toplam 121 SLE, 132 SjS, 121 RA, 97 SSk, 4 PM, 9 DM, 5 MKBDH, 85 UBDH tanıli hasta mevcuttu ve spesifik bir BDH tanısı konulamayan 89 kişi ‘‘tanısal değil’’ grubunda değerlendirildi. Çalışma grubunda 597 (%90) kadın, 66 (%10) erkek bulunmakta idi, ortalama yaşları  $49.1 \pm 13.6$ ’dır (Min-max: 18-88). Analizlere dahil edilen hastaların genel özellikleri Tablo 4.1’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 4.1:** Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Özellikleri

|                        | SLE        | SjS        | RA         | SSk       | PM        | DM       | MBDH      | UBDH      | Tanısal değil |
|------------------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|---------------|
| Sayı                   | 121        | 132        | 121        | 97        | 4         | 9        | 5         | 85        | 89            |
| Cinsiyet (Kadın) (n,%) | 106(%87.6) | 127(%96.2) | 102(%84.2) | 90(%92.8) | 3(%75)    | 7(%77.8) | 4(%80)    | 82(%96.4) | 76(%85.4)     |
| Yaş (Yıl) (Ort±SD)     | 42.2±13.1  | 51.8±12.2  | 53.2±12.2  | 51.7±11.9 | 47.3±12.7 | 50±22.6  | 51.4±14.3 | 45.4±13.8 | 49.4±14.7     |
| RF (+), (n)            | 4/87       | 32/110     | 78/108     | 12/68     | -         | 1/6      | 2/5       | 5/74      | -             |
| Anti-CCP (+), (n)      | 12/60      | 5/88       | 85/115     | 2/47      | -         | 1/5      | -         | 7/66      | 4/67          |
| ANA patern, (n)        |            |            |            |           |           |          |           |           |               |
| Granüler               | 23/121     | 59/132     | 22/121     | 12/97     | 2/4       | 2/9      | 3/5       | 21/85     | 22/89         |
| Homojen                | 36/121     | 8/132      | 26/121     | 8/97      | -         | 1/9      | -         | 6/85      | 7/89          |
| Nükleer                | 1/121      | 8/132      | 9/121      | -         | 2/4       | -        | -         | 7/85      | 18/89         |
| Nükleolar              | 4/121      | 6/132      | 9/121      | 6/97      | -         | 1/9      | -         | 12/85     | 16/89         |
| Sentromerik            | -          | 3/132      | 3/121      | 34/97     | -         | -        | 1/5       | 2/85      | -             |
| Mikst                  | 54/121     | 47/132     | 52/121     | 37/97     | -         | 5/9      | 1/5       | 37/85     | 24/89         |
| Sitoplazmik            | 3/121      | 1/132      | -          | -         | -         | -        | -         | -         | 2/89          |
| ANA titre, (n)         |            |            |            |           |           |          |           |           |               |
| 1/100                  | 47         | 64         | 76         | 36        | 1         | 1        | 3         | 38        | 71            |
| 1/320                  | 19         | 28         | 23         | 16        | 2         | 2        | 1         | 23        | 11            |
| ≥1/1000                | 55         | 40         | 22         | 45        | 1         | 6        | 1         | 24        | 7             |
| ENA profili, (n)       |            |            |            |           |           |          |           |           |               |
| Anti-DFS70(+)          | 24/121     | 21/132     | 19/114     | 5/97      | 1/4       | 3/9      | 1/5       | 26/85     | 17/86         |
| AMA(+)                 | 22/121     | 7/132      | 3/114      | 8/97      | -         | -        | 1/5       | 10/85     | 4/86          |
| Anti-RibozomalP(+)     | 23/121     | 1/132      | -          | -         | -         | -        | -         | 1/85      | 1/86          |
| Anti-histon(+)         | 50/121     | 5/132      | 4/114      | -         | -         | -        | 1/5       | 1/85      | 1/86          |
| AntiNükleozom(+)       | 57/121     | 2/132      | 4/114      | 1/97      | -         | -        | 1/5       | 3/85      | -             |
| Anti-PCNA(+)           | 6/121      | 2/132      | 1/114      | -         | -         | -        | -         | 1/85      | 3/86          |
| AntisentromerB(+)      | 8/121      | 6/132      | 5/114      | 41/97     | -         | 1/9      | 2/5       | 7/85      | 1/86          |
| Anti-Jo1(+)            | 2/121      | 1/132      | 1/114      | -         | 1/4       | 2/9      | -         | 1/85      | -             |
| Anti-PMScI (+)         | 10/121     | 4/132      | 4/114      | 4/97      | -         | -        | -         | 6/85      | -             |
| Anti-Scl70 (+)         | 2/121      | -          | 3/114      | 36/97     | -         | -        | -         | -         | -             |
| Anti-SSA (+)           | 48/121     | 76/132     | 9/114      | 4/97      | -         | 2/9      | -         | 2/85      | -             |
| Anti-SSB (+)           | 10/121     | 42/132     | 5/114      | 3/97      | -         | 1/9      | -         | -         | -             |
| Anti-Ro52 (+)          | 36/121     | 98/132     | 16/114     | 11/97     | -         | 4/9      | 2/5       | 6/85      | -             |
| Anti-dsDNA (+)         | 53/121     | 5/132      | 3/114      | 5/97      | -         | -        | 1/5       | 4/85      | 3/86          |
| Anti-Sm (+)            | 18/121     | 3/132      | 2/114      | 2/97      | -         | -        | 2/5       | 4/85      | 1/86          |
| Anti-RNP (+)           | 33/121     | 5/132      | 7/114      | 7/97      | -         | -        | 3/5       | 12/85     | 1/86          |
| ANCA (+) (n)           | 13/37      | 1/26       | 2/18       | -         | -         | 1/3      | -         | 3/19      | -             |

## 4.2 Yapay Zeka Modelleme Analiz Sonuçları

Veri setinin farklı alt kümeleri kullanılarak çeşitli deneyler tasarlanmıştır. Bu deneyler sonucunda elde edilen en başarılı sınıflandırıcı modeli, ayırt edici özellikler ve sınıflandırıcıya ait performans metrikleri aşağıda sunulmuştur.

### Deney 1.0: Tüm Hastalıklar Arasında Sınıflandırma Performansı

Bu deneyde, çalışma evrenindeki tüm tanı grupları karşılaştırılmıştır. Amaç, modelin genel sınıflandırma başarısını değerlendirmek ve tüm hastalıkları sınıflandırmada en ayırt edici özellikleri tespit etmektir.

Deneyde kullanılan en başarılı sınıflandırıcı model, Bayes Network olup, bu model %93.1 doğruluk oranıyla en iyi performansı göstermiştir.

Deney sonuçlarına göre, hastalıklar arasındaki en ayırt edici özellikler sırası ile trombosit sayısı, CRP, anti-RNP, monosit sayısı, TİT protein, anti-SSB, hematokrit yüzdesi, C3 düzeyi, anti-ribozomal P, ANA titres, total CK, C4 düzeyi, ESR, lökosit sayısı, anti-dfs70, anti-dsDNA, spot idrarda protein, anti-sentromer B, anti-PMScl, anti-histon olarak saptanmıştır. Tablo 4.2’de Deney 1.0 için elde edilen karışıklık matrisi sunulmaktadır.

**Tablo 4.2:** Deney 1.0 Karışıklık Matrisi

|              |             | Model Tahmini |     |    |     |    |    |      |       |             |
|--------------|-------------|---------------|-----|----|-----|----|----|------|-------|-------------|
|              |             | SLE           | SJS | RA | SSk | PM | DM | MBDH | UDBDH | Tamam Değil |
| Gerçek Değer | SLE         | 99            | 6   | 3  | 1   | 0  | 0  | 0    | 7     | 5           |
|              | SJS         | 2             | 103 | 3  | 4   | 0  | 0  | 0    | 7     | 13          |
|              | RA          | 2             | 4   | 94 | 4   | 0  | 1  | 0    | 7     | 9           |
|              | SSk         | 1             | 4   | 2  | 77  | 0  | 0  | 1    | 6     | 6           |
|              | PM          | 0             | 0   | 1  | 0   | 3  | 0  | 0    | 0     | 0           |
|              | DM          | 0             | 1   | 0  | 0   | 0  | 8  | 0    | 0     | 0           |
|              | MBDH        | 1             | 1   | 1  | 1   | 0  | 0  | 0    | 1     | 0           |
|              | UDBDH       | 3             | 4   | 4  | 7   | 0  | 0  | 0    | 51    | 16          |
|              | Tamam Değil | 0             | 0   | 2  | 2   | 0  | 0  | 0    | 5     | 80          |

Bu karışıklık matrisi kullanılarak elde edilen sınıfa göre ayrıntılı doğruluk tablosu Tablo 4.3'te verilmiştir.

**Tablo 4.3:** Deney 1.0 Sınıfa Göre Ayrıntılı Doğruluk Tablosu

| Sınıf          | Doğruluk     | Kesinlik     | Sensitivite  | Spesifite    | F1 Skoru     | MCC          | ROC Alanı    | PRC Alanı    |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| SLE            | 0.953        | 0.917        | 0.818        | 0.983        | 0.865        | 0.838        | 0.977        | 0.939        |
| SJS            | 0.926        | 0.837        | 0.780        | 0.962        | 0.808        | 0.763        | 0.947        | 0.849        |
| RA             | 0.935        | 0.855        | 0.777        | 0.970        | 0.814        | 0.776        | 0.963        | 0.912        |
| SSk            | 0.941        | 0.802        | 0.794        | 0.966        | 0.798        | 0.764        | 0.957        | 0.830        |
| PM             | 0.998        | 1.000        | 0.750        | 1.000        | 0.857        | 0.865        | 1.000        | 1.000        |
| DM             | 0.997        | 0.889        | 0.889        | 0.998        | 0.889        | 0.887        | 0.980        | 0.897        |
| MBDH           | 0.991        | 0.000        | 0.000        | 0.998        | 0.000        | -0.003       | 0.967        | 0.383        |
| UBHD           | 0.899        | 0.607        | 0.600        | 0.943        | 0.604        | 0.546        | 0.912        | 0.663        |
| Tanısal Değil  | 0.913        | 0.620        | 0.899        | 0.915        | 0.734        | 0.701        | 0.964        | 0.799        |
| Ağırlıklı Ort. | <b>0.931</b> | <b>0.787</b> | <b>0.777</b> | <b>0.960</b> | <b>0.777</b> | <b>0.739</b> | <b>0.956</b> | <b>0.842</b> |

#### Deney 1.1-1.2-1.3-1.4: Bir Hastalığı Diğer Sınıflardan Ayrılabilme Performansı

Bu deneylerde, tüm grup içinde seçili hastalıkları tek tek; diğer hastalara karşı (Deney 1.1'de SLE/SLE değil; Deney 1.2'de SJS/SJS değil; Deney 1.3'te RA/RA değil; Deney 1.4'te SSk/SSk değil) test edilmiştir. Deneyin amacı, grup içinde hastalıkların ayrıştırılabilme performansını değerlendirmek ve en ayırt edici özellikleri tespit etmektir. Tablo 5.1 bu karşılaştırmaların matrisini, Tablo 5.2 sensitivite, spesifite ve doğruluk değerlerini göstermektedir.

**Tablo 5.1:** Deney 1.1-1.4 Karışıklık Matrisi

| Gerçek Değer | Model Tahmini |         |           |           |         |           |           |        |          |           |         |           |
|--------------|---------------|---------|-----------|-----------|---------|-----------|-----------|--------|----------|-----------|---------|-----------|
|              | Deney 1.1     | SLE (+) | SLE değil | Deney 1.2 | SJS (+) | SJS değil | Deney 1.3 | RA (+) | RA değil | Deney 1.4 | SSk (+) | SSk değil |
|              | SLE (+)       | 84      | 37        | SJS (+)   | 95      | 37        | RA (+)    | 95     | 26       | SSk (+)   | 73      | 24        |
|              | SLE değil     | 7       | 535       | SJS değil | 20      | 511       | RA değil  | 6      | 536      | SSk değil | 29      | 537       |

**Tablo 5.2:** Deney 1.1-4 Sınıfa Göre Ayrıntılı Doğruluk Tablosu

| Sınıf | Doğruluk | Kesinlik | Sensitivite | Spesifite | F1 Skoru | MCC   | ROC Alanı | PRC Alanı |
|-------|----------|----------|-------------|-----------|----------|-------|-----------|-----------|
| SLE   | 0.934    | 0.923    | 0.694       | 0.987     | 0.792    | 0.765 | 0.923     | 0.834     |
| SjS   | 0.914    | 0.826    | 0.720       | 0.962     | 0.769    | 0.719 | 0.923     | 0.848     |
| RA    | 0.952    | 0.941    | 0.785       | 0.989     | 0.856    | 0.832 | 0.991     | 0.966     |
| SSk   | 0.920    | 0.716    | 0.753       | 0.949     | 0.734    | 0.687 | 0.851     | 0.575     |

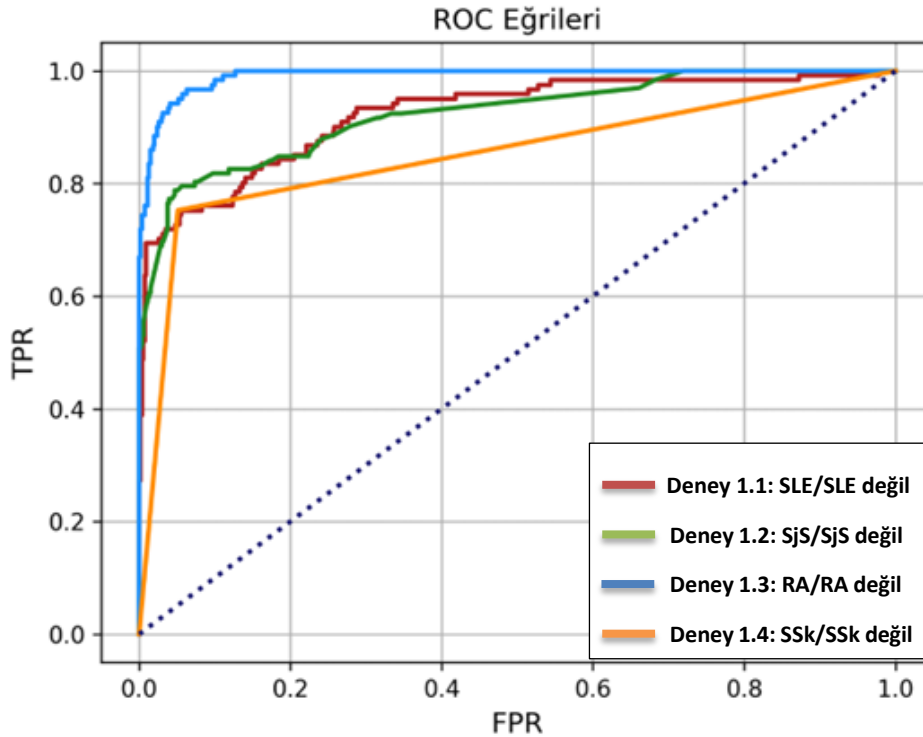
Deney 1.1’de; (SLE/SLE değil) kullanılan en başarılı sınıflandırıcı model, LWL olup %93.4 doğruluk oranıyla en iyi performansı göstermiştir.

Deney 1.2’de; (SjS/SjS değil) kullanılan en başarılı sınıflandırıcı model, LMT olup %91.4 doğruluk oranıyla en iyi performansı göstermiştir.

Deney 1.3’de; (RA/RA değil) kullanılan en başarılı sınıflandırıcı model, AdaBoostM1 olup %95.2 doğruluk oranıyla en iyi performansı göstermiştir.

Deney 1.4’te; (SSk/SSk değil) kullanılan en başarılı sınıflandırıcı model, SMO olup %92 doğruluk oranıyla en iyi performansı göstermiştir.

Şekil 1’de Deney 1.1-1.4 performanslarının ROC eğrileri gösterilmektedir.

**Şekil 1:** Deney 1.1-1.4 Performansları Sonucu Elde Edilen ROC Eğrileri

Tablo 6.1’de ayrıştırırmada en başarılı model, başarı oranı ve ayırt ettirici laboratuvar özellikler gösterilmiştir.

**Tablo 6.1:** Ayrıştırırmada En Başarılı Model, Başarı Oranı ve Ayırt Ettirici Özellikler Tablosu

| Tüm sınıflar                 |                    |          | SLE                             |            | Sjs                        |         | RA               |                | SSk                                   |        |
|------------------------------|--------------------|----------|---------------------------------|------------|----------------------------|---------|------------------|----------------|---------------------------------------|--------|
| En başarılı model            | Bayes Network      |          | LWL (Locally Weighted Learning) |            | LMT (Logistic Model Trees) |         | AdaBoostM1       |                | SMO (Sequential Minimal Optimization) |        |
|                              |                    |          |                                 |            |                            |         |                  |                |                                       |        |
| Doğruluk                     | %93.1              |          | %93.4                           |            | %91.4                      |         | %95.2            |                | %92.0                                 |        |
| En ayırt ettirici özellikler | Özellik            | Rank     | Özellik                         | Rank       | Özellik                    | Rank    | Özellik          | Rank           | Özellik                               | Rank   |
|                              | Trombosit sayısı   | 0.2892   | Hematokrit %                    | 0.3533     | Anti-SSA                   | 0.2452  | RF               | 0.2489         | Anti-sentromerB                       | 0.2955 |
|                              | CRP                | 0.289    | Lenfosit sayısı                 | 0.3532     | Anti-SSB                   | 0.2388  | Trombosit sayısı | 0.2376         | ANA boyanma                           | 0.275  |
|                              | Anti-RNP           | 0.2889   | Trombosit sayısı                | 0.353      | Hematokrit %               | 0.2365  | CRP              | 0.2322         | Anti-Sc170                            | 0.2603 |
|                              | Monosit sayısı     | 0.2888   | Monosit sayısı                  | 0.353      | Anti-Sc170                 | 0.2291  | Bazofil sayısı   | 0.2243         | Anti-histon                           | 0.2565 |
|                              | TİT protein        | 0.2886   | Anti-Sm                         | 0.3528     | Anti-Ro52                  | 0.2264  | GFR              | 0.2187         | Anti-SSA                              | 0.2453 |
|                              | Anti-SSB           | 0.2882   | C4 düzeyi                       | 0.3525     | Anti-Nükleozom             | 0.2233  | Monosit sayısı   | 0.2146         | Eozinofil sayısı                      | 0.233  |
|                              | Hematokrit %       | 0.288    | Spot idrar protein              | 0.3524     | Nötrofil sayısı            | 0.219   | ESR              | 0.2119         | Monosit sayısı                        | 0.2232 |
|                              | C3 düzeyi          | 0.2876   | GFR                             | 0.3522     | Anti-sentromerB            | 0.2128  | Nötrofil sayısı  | 0.207          | Anti-dfs70                            | 0.2153 |
|                              | Anti-ribozomalP    | 0.2868   | Total CK                        | 0.3514     | Serum albumin              | 0.2075  | Anti-CCP         | 0.2066         | Anti-PMScI                            | 0.2083 |
|                              | ANA titresi        | 0.2865   | Anti-RNP                        | 0.3506     | C4 düzeyi                  | 0.2029  | Anti-SSA         | 0.2028         | Anti-CCP                              | 0.2023 |
|                              | Total CK           | 0.2857   | Bazofil sayısı                  | 0.3501     | Cinsiyet                   | 0.1988  | Anti-dsDNA       | 0.1991         | Anti-ribozomalP                       | 0.1965 |
|                              | C4 düzeyi          | 0.2851   | TİT protein                     | 0.3498     | TİT hemoglobin             | 0.1947  | ANA titresi      | 0.195          | C3 düzeyi                             | 0.1911 |
|                              | ESR                | 0.2842   | RF                              | 0.3492     | ANA boyanma                | 0.1906  | Anti-ribozomalP  | 0.1913         | Anti-Jo1                              | 0.1864 |
|                              | Lökosit sayısı     | 0.2837   | C3 düzeyi                       | 0.3491     | Anti-PCNA                  | 0.1866  | Anti-sentromerB  | 0.1879         | ANA titresi                           | 0.1823 |
|                              | Anti-dfs70         | 0.2823   | Notrofil sayısı                 | 0.3485     | Anti-RNP                   | 0.1827  | Anti-amaM2       | 0.1849         | TİT protein                           | 0.1783 |
|                              | Anti-dsDNA         | 0.2822   | Serum albumin                   | 0.3479     | C3 düzeyi                  | 0.1792  | Yaş              | 0.1822         | Anti-Ro52                             | 0.1748 |
|                              | Spot idrar protein | 0.2808   | ANA boyanma                     | 0.3471     | Anti-PMScI                 | 0.1752  | C3 düzeyi        | 0.1791         | Anti-Sm                               | 0.1716 |
|                              | Anti-sentromerB    | 0.2799   | Kreatinin                       | 0.3462     | Anti-dsDNA                 | 0.1715  | Cinsiyet         | 0.1762         | Anti-PCNA                             | 0.1685 |
|                              | Anti-PMScI         | 0.2791   | Yaş                             | 0.3447     | ANCA titresi               | 0.1679  | Lökosit sayısı   | 0.1735         | Anti-SSB                              | 0.1647 |
| Anti-histon                  | 0.2784             | Kalsiyum | 0.3431                          | Hemoglobin | 0.1646                     | Anti-Sm | 0.1705           | Anti-nükleozom | 0.1616                                |        |

SLE hastalarının SLE olmayan gruptan ayrılabilirliğini test eden Deney 1.1’de en ayırt ettirici özellikler sırası ile; hematokrit yüzdesi, lenfosit, trombosit, monosit sayısı, anti-Sm, C4 düzeyi, spot idrarda protein, GFR, total CK, anti-RNP, bazofil sayısı, TİT protein, RF, C3 düzeyi, nötrofil sayısı, serum albümin, ANA boyanma paterni, kreatinin, yaş ve kalsiyum olarak saptanmıştır. Ayırt ettirici özelliklere ilişkin detaylar Tablo 6.2’de gösterilmektedir.

**Tablo 6.2:** SLE Sınıfı İçin En Ayırt Ettirici Özellikler Tablosu

| Özellik                       | SLE<br>(n:121) | SLE değil<br>(n:542) | P değeri |
|-------------------------------|----------------|----------------------|----------|
| Hematokrit (%),(Ort±SD)       | 36.83±5.39     | 38.88±3.86           | <0.001   |
| Lenfosit (mm3), (Ort±SD)      | 1588±779       | 2135±826             | <0.001   |
| Trombosit (mm3), (Ort±SD)     | 224479±82624   | 286297±98229         | <0.001   |
| Monosit (mm3), (Ort±SD)       | 390±183        | 546±230              | <0.001   |
| Anti-Sm (+), (n)              | 18/121         | 14/532               | <0.001   |
| C4 düzeyi (g/L), (Ort±SD)     | 0.157±0.09     | 0.248±0.089          | <0.001   |
| Spot idrar protein (+), (n)   | 34/118         | 30/537               | <0.001   |
| GFR (ml/dk/1.73m2), (Ort±SD)  | 100.6±30       | 100.2±18.4           | 0.846    |
| Total CK (U/L), (Ort±SD)      | 57.3±33        | 157.5±515.3          | 0.113    |
| Anti-RNP (+), (n)             | 33/121         | 35/532               | <0.001   |
| Bazofil (mm3), (Ort±SD)       | 28.8±22.9      | 41.9±25.7            | <0.001   |
| TİT protein (+), (n)          | 34/118         | 30/537               | <0.001   |
| RF (+), (n)                   | 4/87           | 130/438              | <0.001   |
| C3 düzeyi (g/L), (Ort±SD)     | 0.88±0.27      | 1.22±0.24            | <0.001   |
| Nötrofil (mm3), (Ort±SD)      | 4074.4±2081.3  | 4752.5±2096.8        | 0.001    |
| Serum albümin (g/L), (Ort±SD) | 4.1±0.5        | 4.3±1.7              | 0.090    |
| ANA boyanma                   |                |                      |          |
| Granüler                      | 23             | 143                  |          |
| Homojen                       | 36             | 56                   |          |
| Nükleer                       | 1              | 44                   |          |
| Nükleolar                     | 4              | 50                   |          |
| Sentromerik                   | -              | 43                   |          |
| Miks                          | 54             | 203                  |          |
| Stoplazmik                    | 3              | 3                    |          |
| Kreatinin (mg/dL), (Ort±SD)   | 0.93±1.05      | 0.7±0.3              | <0.001   |
| Yaş (n), (Ort±SD)             | 42.2±13        | 50.6±13.2            | <0.001   |
| Kalsiyum (mg/dL), (Ort±SD)    | 9.17±0.57      | 9.41±0.45            | <0.001   |

SjS hastalarının SjS olmayan gruptan ayrılabilirliğini test eden Deney 1.2’de en ayırt ettirici özellikler sırası ile; anti-SSA, anti-SSB, hematokrit yüzdesi, anti-Sc170, anti-Ro52, anti-nükleozom, nötrofil sayısı, anti-sentromer B, serum albümin, C4 düzeyi, cinsiyet, TİT hemoglobin, ANA boyanma, anti-PCNA, anti-RNP, C3 düzeyi, anti-PMScl, anti-dsDNA, ANCA titresi ve hemoglobin olarak saptanmıştır. Ayırt ettirici özelliklere ilişkin detaylar Tablo 6.3’te gösterilmektedir.

**Tablo 6.3:** SjS Sınıfı İçin En Ayırt Ettirici Özellikler Tablosu

| Özellik                               | SJS<br>(n:132)  | SJS değil<br>(n:531) | P değeri |
|---------------------------------------|-----------------|----------------------|----------|
| Anti-SSA (+), (n)                     | 76/132          | 65/521               | <0.001   |
| Anti-SSB (+), (n)                     | 42/132          | 19/521               | <0.001   |
| Hematokrit (%), (n)                   | 38.85 ± 3.47    | 38.43 ± 4.42         | 0.300    |
| Anti-Sc170 (+), (n)                   | 0               | 41/521               | 0.003    |
| Anti-Ro52 (+), (n)                    | 98/132          | 75/521               | <0.001   |
| Anti-nükleozom (+), (n)               | 2/132           | 66/521               | <0.001   |
| Nötrofil (mm <sup>3</sup> ), (Ort±SD) | 4152.3 ± 1511.9 | 4747.2 ± 2217.8      | 0.004    |
| Anti-sentromer B (+), (n)             | 6/132           | 65/521               | 0.001    |
| Serum albümin (g/L), (Ort±SD)         | 4.3 ± 0.3       | 4.3 ± 1.8            | 0.956    |
| C4 düzeyi (g/L), (Ort±SD)             | 0.251 ± 0.08    | 0.216 ± 0.102        | 0.002    |
| Cinsiyet, Kadın/Erkek, (n/n)          | 127 /5          | 470 /61              | 0.008    |
| TİT hemoglobin (+), (n)               | 13/130          | 68/525               | 0.410    |
| ANA boyanma                           |                 |                      |          |
| Granüler                              | 59              | 107                  | <0.001   |
| Homojen                               | 8               | 84                   |          |
| Nükleer                               | 8               | 37                   |          |
| Nükleolar                             | 6               | 48                   |          |
| Sentromerik                           | 3               | 40                   |          |
| Miks                                  | 47              | 210                  |          |
| Sitoplazmik                           | 1               | 5                    |          |
| Anti-PCNA (+), (n)                    | 2/132           | 11/521               | 0.032    |
| Anti-RNP (+), (n)                     | 5/132           | 63/521               | 0.015    |
| C3 düzeyi (g/L), (Ort±SD)             | 1.185 ± 0.221   | 1.115 ± 0.307        | 0.036    |
| Anti-PMScl (+), (n)                   | 4/132           | 24/521               | 0.396    |
| Anti-dsDNA (+), (n)                   | 5/132           | 69/521               | 0.017    |
| ANCA titresi, (%), (n)                |                 |                      |          |
| 1/10                                  | 0               | 13/19                | 0.122    |
| 1/100                                 | 1/1             | 3/19                 |          |
| 1/1000                                | 0               | 3/19                 |          |
| Hemoglobin (mg/dl), (Ort±SD)          | 12.7 ± 1.2      | 12.5 ± 1.6           | 0.227    |

RA hastalarının RA olmayan gruptan ayrılabilirliğini test eden Deney 1.3'te en ayırt ettirici özellikler sırası ile; RF, trombosit sayısı, CRP, bazofil sayısı, GFR, monosit sayısı, ESR, nötrofil sayısı, anti-CCP, anti-SSA, anti-dsDNA, ANA titresi anti-ribozomal P, anti-sentromer B, anti-amaM2, yaş, C3 düzeyi, cinsiyet, lökosit sayısı ve anti-Sm olarak saptanmıştır. Ayırt ettirici özelliklere ilişkin detaylar Tablo 6.4'te gösterilmektedir.

**Tablo 6.4:** RA Sınıfı İçin En Ayırt Ettirici Özellikler Tablosu

| Özellik                      | RA<br>(n:121)   | RA değil<br>(n:542) | P değeri |
|------------------------------|-----------------|---------------------|----------|
| RF (+), (n)                  | 78 / 108        | 56/417              | <0.001   |
| Trombosit (mm3), (Ort±SD)    | 324537 ± 149127 | 263959 ± 79108      | <0.001   |
| CRP (mg/L), (Ort±SD)         | 13.7 ± 19.4     | 6.6 ± 12.7          | 0.001    |
| Bazofil (mm3), (Ort±SD)      | 45,5 ± 27,1     | 38.2 ± 25.2         | 0.004    |
| GFR (ml/dk/1.73m2), (Ort±SD) | 99 ± 16         | 100.6 ± 21.9        | 0.451    |
| Monosit (mm3), (Ort±SD)      | 612.9 ± 260.6   | 496.6 ± 217.5       | <0.001   |
| ESR (mm/sa), (Ort±SD)        | 28.1 ± 16.2     | 22 ± 16.5           | <0.001   |
| Nötrofil (mm3), (Ort±SD)     | 5518.3 ± 2335.9 | 4430.2 ± 2003.7     | <0.001   |
| Anti-CCP (+), (n)            | 85/115          | 31/338              | <0.001   |
| Anti-SSA (+), (n)            | 9/114           | 132/539             | 0.001    |
| Anti-dsDNA (+), (n)          | 3/114           | 71/539              | 0.005    |
| ANA titresi, (%), (n)        |                 |                     | 0.002    |
| 1/100                        | 76/121          | 260/542             |          |
| 1/320                        | 23/121          | 102/542             |          |
| 1/1000                       | 13/121          | 143/542             |          |
| >1/1000                      | 9/121           | 37/542              |          |
| Anti-ribozomal P (+), (n)    | 0               | 26/539              | 0.052    |
| Anti-sentromer B (+), (n)    | 5/114           | 66/539              | 0.031    |
| Anti-ama M2 (+), (n)         | 3/114           | 52/539              | 0.023    |
| Yaş (n), (Ort±SD)            | 53.2 ± 12.2     | 48.2 ± 13.7         | <0.001   |
| C3 düzeyi (g/L), (Ort±SD)    | 1.272 ± 0.243   | 1.108 ± 0.293       | <0.001   |
| Cinsiyet Kadın/ Erkek, (n/n) | 102/19          | 495/47              | 0.020    |
| Lökosit (mm3), (Ort±SD)      | 8542 ± 2954     | 7241 ± 2515         | <0.001   |
| Anti-Sm (+), (n)             | 2/114           | 30/539              | 0.155    |

SSk hastalarının SSk olmayan gruptan ayrılabilirliğini test eden Deney 1.4'te en ayırt ettirici özellikler sırası ile anti-sentromer B, ANA boyanma paterni, anti-Scl70, anti-histon, anti-SSA, eozinofil, monosit sayısı, anti-dfs70, anti-PMScl, anti-

CCP, anti-ribozomal P, C3 düzeyi, anti-Jo 1, ANA titresi, TİT protein, anti-Ro52, anti-Sm, anti-PCNA, anti-SSB, anti-nükleozom olarak saptanmıştır. Ayırt ettirici özelliklere ilişkin detaylar Tablo 6.5’te gösterilmektedir.

**Tablo 6.5:** SSK Sınıfı İçin En Ayırt Ettirici Özellikler Tablosu

| Özellik                   | SSK (n:97)    | SSK değil (n:566) | P değeri |
|---------------------------|---------------|-------------------|----------|
| Anti-sentromer B (+), (n) | 41/97         | 30/556            | <0.001   |
| ANA boyanma               |               |                   | <0.001   |
| Granüler                  | 12            | 154               |          |
| Homojen                   | 8             | 84                |          |
| Nükleer                   | 0             | 45                |          |
| Nükleolar                 | 6             | 48                |          |
| Sentromerik               | 34            | 9                 |          |
| Miks                      | 37            | 220               |          |
| Sitoplazmik               | 0             | 6                 |          |
| Anti-Scl70 (+), (n)       | 36/97         | 5/556             | <0.001   |
| Anti-histon (+), (n)      | 0             | 63/556            | 0.005    |
| Anti-SSA (+), (n)         | 4/97          | 137/556           | <0.001   |
| Eozinofil (mm3), (Ort±SD) | 196.1 ± 145.1 | 169 ± 185         | 0.171    |
| Monosit (mm3), (Ort±SD)   | 574.7 ± 211.9 | 508 ± 232         | 0.008    |
| Anti-dfs70 (+), (n)       | 5/97          | 112/556           | 0.002    |
| Anti-PMScl (+), (n)       | 4/97          | 24/556            | 0.036    |
| Anti-CCP (+), (n)         | 2/47          | 114/406           | <0.001   |
| Anti-ribozomal P (+), (n) | 0             | 26/556            | 0.092    |
| C3 düzeyi (g/L), (Ort±SD) | 1.247 ± 0.215 | 1.114 ± 0.198     | 0.002    |
| Anti-Jo 1 (+), (n)        | 0             | 8/556             | 0.201    |
| ANA titresi (%), (n).     |               |                   | 0.002    |
| 1/100                     | 36/97         | 300/566           |          |
| 1/320                     | 16/97         | 109/566           |          |
| 1/1000                    | 37/97         | 119/566           |          |
| >1/1000                   | 8/97          | 38/566            |          |
| Tit protein (+), (n)      | 5/96          | 59/559            | 0.014    |
| Anti-Ro52 (+), (n)        | 11/97         | 162/556           | 0.001    |
| Anti-Sm (+), (n)          | 2/97          | 30/556            | 0.120    |
| Anti-PCNA (+), (n)        | 0             | 13/556            | 0.311    |
| Anti-SSB (+), (n)         | 3/97          | 58/556            | 0.058    |
| Anti-nükleozom (+), (n)   | 1/97          | 67/556            | 0.004    |

Deneyler boyunca elde edilen doğruluk, sensitivite, spesifite, F1 skoru ve ROC alanı gibi performans metrikleri genel olarak yüksek değerlere sahiptir. Özellikle ROC alanı tüm deneylerde %85'in üzerinde seyretmekte olup, modelin genel performansını yansıtmaktadır.

Bu deneyler sonucunda farklı sınıflar arasında başarılı bir şekilde ayrım yapılabilmiş ve modellerin ayrım gücü ile ilgili önemli çıkarımlar elde edilmiştir. Sonuç olarak, önerilen sınıflandırma yöntemleri, tanısal olmayan grup ve diğer hastalık sınıfları arasındaki farklılıkları belirleme konusunda başarılı bir performans sergilemiştir. Bu bulgular, çalışmanın genel amacına önemli katkılar sağlamaktadır.



## 5 TARTIŞMA

Romatolojik hastalıklar, çeşitli immün mekanizmalarla tetiklenen ve farklı organ tutulumları ile seyredebilen heterojen bir hastalık grubudur. Romatizmal hastalıkların önemli bir kısmını oluşturan BDH'nin tanı ve sınıflandırılmasında laboratuvar testleri büyük bir öneme sahiptir. ANA, ENA profili ve diğer spesifik antikor testleri SLE, SjS, RA, SSk gibi hastalıkların tanısında önemli rol oynar. Ayrıca bu hastalıkların teşhis ve ayırımında diğer biyobelirteçlerin varlığı konusunda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

ANA testinin tanısallık değeri oldukça yüksektir ve otoimmün hastalıkların taramasında en yol gösterici tetkik olarak kabul edilmektedir <sup>2</sup>. EULAR 2019 SLE Sınıflandırma Kriterleri'ne göre ANA pozitifliği başlangıç kriteri olarak kabul edilmekte olup diğer romatolojik hastalıkların tanısında da yol göstericidir. Özellikle ANA titresi ve boyanma paternleri ile değerlendirilmesi, klinik öngörüğü arttırmakta, tanısallık süreci kolaylaştırmaktadır.

ENA profili, hastalık tipi ve organ tutulumları açısından önemli fikirler verebilmektedir. Granüler boyanma paterni gösteren anti-SSA, anti-SSB SjS'de, sentromerik boyanma paternleri SSk'de sık izlenmektedir <sup>36</sup>. Anti-dsDNA pozitifliği lupus nefriti ile, anti-SSA pozitifliği subakut kutanöz lupus ile ilişkili bulunmuştur <sup>32,33</sup>. Anti-dsDNA aynı zamanda SLE'de hastalık aktivitesi ile de ilişkilendirilmiştir <sup>35</sup>. RA hastalarında RF ve anti-CCP pozitifliğinin daha yüksek hastalık skorları ve radyolojik hasar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir <sup>44,45</sup>. Benzer biçimde ESR ve CRP yüksekliği inflamasyonun göstergeleri olarak kullanılmaktadır.

Son yıllarda romatoloji alanında yapılan yapay zeka çalışmaları hız kazanmakta, romatizmal hastalıkların tanısında yapay zeka yöntemlerinin kullanımı ile ilgili önemli gelişmeler görülmektedir. Yapay zeka, büyük veri setlerini analiz etme, desen tanıma ve öngöründe bulunabilme özellikleri sayesinde romatizmal hastalıkların hızlı teşhisi ile doğru klinik yönetiminde büyük bir potansiyele sahiptir. Özellikle çoklu laboratuvar değerlendirmeleri ve radyolojik hasarın

saptanabilmesinde daha hassas ve hızlı sonuçlar elde edilebilir, klinisyenin yükü azaltılabilir.

Bizim çalışmamızda ANA pozitifliği tespit edilen hastaların kapsamlı laboratuvar verileri kullanılmış; ANA pozitifliği tespit edilen hastaların sınıflandırılması için çeşitli deneyler tasarlanmış ve yapay zeka modellerinin farklı tanı gruplarını ayırt edebilme performansları ölçülmüştür. Çalışma grubumuz ANA pozitifliği saptanan 663 (121 SLE, 132 SJS, 121 RA, 97 SSK, 4 PM, 9 DM, 5 MBDH, 85 UDBDH ve 89 tanısı olmayan) hastadan oluşmaktadır. Tüm veri setinin tanısal sınıflandırma deneylerinde; bu 9 tanı grubundaki hastaları doğru sınıflandırma yeteneği test edilmiştir. Derin öğrenme metodu ile Bayes Network modeli kullanılarak %93.1 doğruluk, %77.7 sensitivite, %96.0 spesifite, %95.6 ROC alanı değerleri ile başarılı bir sonuç elde edilmiştir.

Sistemik lupus eritematozus tanısı zorlayıcı olabilmekte; bu da tanısal sürecin gecikmesi, alevlenmelerin ve komplikasyonların artmasıyla ilişkilendirilmektedir <sup>157,158</sup>. EULAR/ACR 2019 kriterleri; %96.1 sensitivite ve %93.4 spesifite ile yüksek tanısal doğruluk oranlarına ulaşmaktadır <sup>159</sup>. Ancak özellikle erken evrelerde tanı zorluğu tam olarak giderilememiştir <sup>160</sup>. Adamichou ve ark. <sup>124</sup> tarafından yapılan çalışmada makine öğrenimi ile SLE tanısında kullanılabilecek bir algoritma tasarlanmış; 512 SLE hastası ve 143 kişiden oluşan kontrol grubunun LASSO-LR (Random Forests and Least Absolute Shrinkage and Selection Operator-logistic regression) modeli ile yapılan analizlerinde; SLE belirlenmesinde %94.8 doğruluk oranına ulaşıldığı görülmüştür. Yine aynı çalışmada trombositopeni/otoimmün hemolitik anemi, malar raş, proteinüri, ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-fosfolipid antikorları ve kombine C3 ve C4 düşüklüğü sınıflandırmada en ayırt edici özellikler olarak saptanmıştır <sup>124</sup>. Bir başka çalışmada, 138 SLE ve 81 SLE dışı romatolojik hastalık gruplarından oluşan toplam 219 kişilik popülasyonda SLE tespit edilebilirliği araştırılmış; CatBoost modeli kullanılarak yapılan analizlerde ROC eğrisi altında %95'lik bir alan puanı ve %92'lik bir sensitivite elde edilmiş; alopesi, böbrek bozuklukları, akut kutanöz lupus, hemolitik anemi ve hasta yaşının tahmine en büyük katkıyı sağladığı belirlenmiştir <sup>161</sup>. Du ve ark. çalışmalarında <sup>125</sup> SLE tanısı için 10 faktöre dayalı bir yapay zeka modeli oluşturmuş; doğrulama setinde %82.9 ROC alanı değerleriyle iyi bir sonuca ulaşmışlardır. SLE tanısı için en

yüksek güce sahip 10 faktör trombin zamanı, protrombin aktivitesi, ürik asit, IgA, total protein, IgM, nötrofil sayısı, üriner patolojik indeks, ESR ve MCHC olarak saptanmıştır.

Bizim araştırmamızda, 121 SLE hastasının, 542 kişiden oluşan SLE dışı diğer otoimmün hastalıklardan ayrımını değerlendirmede; LWL modeli kullanılarak yapılan deneyde %93.4 doğruluk oranı, %69.4 sensitivite, %98.7 spesifite, %92.3 ROC alanı değerleri elde edilmiştir. Çalışmamızda trombosit sayısı, nötrofil sayısı, anti-Sm pozitifliği, C3-C4 düzeyi ve proteinürinin ayırt ettirici gücü benzer çalışmalar ile uyumlu şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda, yalnızca demografik ve laboratuvar verilerin kullanılması nedeni ile yüksek belirleyici olabilecek klinik özellikler açısından tahminde bulunulamamıştır. Analizlerimiz laboratuvar test sonuçları üzerine odaklanmıştır. Çalışmamızda klinik veriler kullanılmamasına rağmen, Adamichou ve ark. tarafından yapılan çalışmaya <sup>124</sup> yakın doğruluk oranına ulaşılmıştır. Ayrıca Du ve ark. tarafından yapılan çalışmaya <sup>125</sup> göre daha yüksek ROC alanı değerlerine ulaşılmıştır. Verilerimiz laboratuvar analizleri üzerinden yapay zeka modelleri kullanılarak otoimmün hastalıklar için ön tahminde bulunulabileceğini göstermektedir.

SjS hastalarında semptomların diğer hastalıklarla benzerlik gösterebilmesi, tutulan organlar için özel muayene ve değerlendirme gereklilikleri nedeni ile tanısal süreç zaman alabilmektedir. 2016 SjS ACR/EULAR kriterleri, SjS'yi teşhis etmede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir; sensitivite ve spesifite oranları sırasıyla %96 ve %95'tir <sup>69</sup>. Son yıllarda özellikle USG bulgularının tanısal süreçte kullanımını amaçlayan yapay zeka çalışmaları artış göstermektedir. Niu ve ark. <sup>122</sup> yapay zekâ modellemesi ile üç tükürük bezinin görüntülerini değerlendirmiştir. 41 hasta ve 41 kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada yapay zekanın tanısal doğruluk oranı parotis, submandibular ve lakrimal gland için sırasıyla %93.4, %92.0 ve %91.3 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 132 SjS hastasının, 531 kişiden oluşan SjS dışı hastalıklar grubundan ayrımını değerlendirmede; LMT modeli kullanılarak yapılan deneyde %91.4 doğruluk, %72.0 sensitivite, %96.2 spesifite, %92.3 ROC alanı değerleri elde edilmiştir. SjS hastalarının SjS olmayan gruptan ayrımını ölçen deneyde en ayırt ettirici laboratuvar özellikler beklendiği üzere, anti-SSA ve anti-SSB pozitifliği idi. Çalışmamızda klinik, radyoloji ve patoloji verileri

mevcut olmamasına rağmen elde edilen yüksek doğruluk oranları, gelecek klinik pratikte kullanım potansiyeli ve güvenilirlik açısından umut vermektedir.

RA'nın erken evrelerinde belirti ve bulgular hafif veya geçici olabilir; hastalığa özgü olmayan bir klinik görülebilir. Bu sebeple RA tanısı yüksek şüphe, dikkatli muayene ve detaylı tetkikler gerektirmektedir <sup>162</sup>. Bununla birlikte RA tanısını doğrulamak veya dışlamak için yeterli geçerlilik ve doğruluğa sahip bir tanı testi bulunmamaktadır <sup>163</sup>. Mevcut tanı kriterleri, genellikle hastalığın ileri evrelerinden elde edilen verilere dayandığı için erken evrelerde tanı koymada yetersiz kalabilmektedir. 2010 EULAR kriterlerinin sensitivitesi %82, spesifitesi %61 olarak rapor edilmiştir <sup>164</sup>. Son zamanlarda yapılan yapay zeka çalışmaları erken tanı ve yüksek tanısal doğruluk saptamayı amaçlamaktadır. Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmada <sup>165</sup> RA gelişiminde platelet ilişkili yolaklar üzerinden yapay zeka ile bir tanı modeli geliştirilmesi amaçlanmış; altı genden (MAPK3, ACTB, ACTG1, VAV2, PTPN6 ve ACTN1) oluşan bir öngörücü model LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) algoritması kullanılarak oluşturulmuştur. Ortaya çıkan modelde, her iki kohortta sırası ile %80.1 ve %97.9 ROC alanı değerleriyle yüksek tanısal doğruluk gösterilmiştir. Bai ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada <sup>120</sup>, yapay sinir ağı kullanarak RA'lı hastaları doğru bir şekilde tanımlamak amaçlanmış, %95 ROC alanı ve %91.6 F1 puanı elde edilerek yüksek derecede doğruluğa ulaşılmıştır. Bahsedilen modelde yaş, cinsiyet, RF, anti- CCP, serum 14-3-3 $\eta$  protein ve anti-karbamillenmiş protein antikorları kullanmıştır. Bizim çalışmamızda geniş laboratuvar bulguları kullanılmış; 121 RA hastasının, 542 kişiden oluşan RA dışı hastalıklar grubundan ayrılabilme gücü test edilmiştir. AdaBoostM1 modeli ile %95.2 doğruluk, %78.5 sensitivite, %98.9 spesifite ve %99.1 ROC alanı değerleri elde edilerek başarılı bir ayırım gücü gösterilmiştir. Çalışmamızda en belirleyici iki faktör RF pozitifliği ve trombosit sayısı olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki RA hastaları, ana kohortumuz olan ANA pozitifliği olan tespit edilen bireyler içindeki RA tanısı alan hastalardan ibaretti. ANA açısından irdelenmeyen veya ANA negatif RA hastaları çalışma grubumuzun içinde değildi. RA, ANA pozitifliğinin daha düşük olduğu bir bağ doku hastalığıdır <sup>166</sup>. Buna rağmen RA olan hastaları diğerlerinden ayırt etme başarısı, RA için önerilen sınıflama kriterlerinden daha yüksektir. Çalışmamızda

ulaşılan %99.1 Roc alanı değeri, Bai ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre daha fazla olup yüksek ayırım gücünü göstermektedir.

SSk, vaskülopati ve fibrozis ile karakterize çeşitli heterojen semptomlara sahip nadir bir hastalıktır <sup>167</sup>. Bu nedenle erken tanı koymak ve hastalığın ilerleme riskini tahmin etmek hekimler için önemli bir zorluk oluşturabilmektedir <sup>168,169</sup>. 2013 ACR/EULAR SSk Sınıflandırma kriterlerinin sensitivitesi %92, spesifitesi %91 olarak bulunmuştur <sup>91</sup>. Bununla birlikte Ssk'de kullanılan alt sınıflandırma yöntemlerinin klinik pratikte ilerleme riskini tahmin etmede yetersiz kalabileceği düşünülmektedir <sup>170</sup>. Bu bağlamda makine öğreniminin çeşitli verileri entegre edebileceği ve klinisyenlerin yüksek riskli hastaları belirlemelerine yardımcı olabileceği düşünülmektedir; ancak řu ana kadar az sayıda umut verici çalışma mevcuttur <sup>171</sup>. Akay ve ark. tarafından yapılan çalışmada<sup>168</sup> derin öğrenme metodu ile cilt görüntüleri kullanılarak; normal, erken ve geç evre SSk cilt tutulumlarının sınıflandırılması amaçlanmış; kullanılan MobileNetV2 modeli ile test grubunda %87.5 genel doğruluk oranı elde edilmiştir. Garaiman ve ark. <sup>172</sup>, EUSTAR ve çok Erken Sistemik Skleroz Tanısı (VEDOSS) kayıtlarından elde edilen tırnak yatağı kapilleroskopi görüntüleri kullanarak vision transformer tabanlı derin öğrenme modeli ile hastalığa bağlı değişiklikleri ve skleroderma modelinin varlığını tanıma performansını değerlendirmişlerdir. Kullanılan model kapillerlerdeki çeşitli mikroanjiyopatik değişiklikleri tanımlamada %81.8 ile %84.5 arasında değişen ROC alanı değerlerine ulaşmıştır.

Çalışmamızda 97 SSk hastasının, 566 kişiden oluşan SSk dışı hastalıklar grubundan ayırımını değerlendirmede; SMO modeli kullanılarak yapılan deneyde %92.0 doğruluk oranı, %75.3 sensitivite, %94.9 spesifite, %85.1 ROC alanı değerleri elde edilmiştir. SSk tanı ve sınıflandırmasında yapay zeka yöntemleri ile laboratuvar sonuçlarından tanısal öngörü çalışmaları kısıtlı olup çalışmamızın bu alanda yüksek doğruluk oranları ile güzel bir örnek olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızın bulguları, yapay zeka bazlı yaklaşımların klinisyenler için daha doğru ve hızlı tanı koyma sürecine değerli bir kaynak teşkil edebileceğini ngrdrmektedir. Bu çalışmada, birçok klinikte kolaylıkla ulaşılabilen laboratuvar tetkikleri kullanılmıştır. Yalnızca laboratuvar verilerine dayalı olmasına rağmen

kullanılan yapay zeka modellerinde yüksek doğruluk oranları tespit edilmiştir. Verilerimiz gelecekteki çalışmalar için önemli bir yol gösterici olabilir. Klinik pratikte hızlı değerlendirme sağlama, hastalığa özgü aşkar organ hasarı oluşmadan tanıya ulaşma imkanı, hasta bazlı yaklaşımlar geliştirebilme ve hastalık seyri ile tedavi takibinde önemli faydalar sunma potansiyeli taşımaktadır. Özellikle daha geniş hasta grupları ve veri setleri kullanıldığında, tanısal öngöründe belirleyici parametrelerin daha yüksek doğrulukla saptanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda kabul edilmesi gereken bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Çoklu veri setinde bazı hastalar için eksik tetkiklerin bulunması ve birçok hasta için mükerrer tetkiklerdeki farklı sonuçlar, çalışmanın başarısını olumsuz etkileyebilecek faktörler arasında yer almaktadır. Kohortumuzun örneklem büyüklüğü nispeten küçüktür ve bu bulgularımızın genelleştirilmesini sınırlandırabilir. Bu nedenle, sağlamlığını ve güvenilirliğini değerlendirmek için modelimizi daha büyük kohortlarda doğrulanması önemlidir.

## 6 SONUÇ

Bu çalışmada ANA pozitifliği tespit edilen hastaların sınıflandırılmasında yapay zeka yöntemlerinin potansiyeli gösterilmiştir. Birçok klinikte kolaylıkla ulaşılabilen laboratuvar tetkiklerinin sonuçlarına dayalı olmasına rağmen yapay zeka modellerinin yüksek doğruluk oranları ile ANA pozitifliği olan hastaları sınıflandırmada başarılı olduğu tespit edilmiştir. Yapay zeka bazlı yaklaşımların, otoimmün hastalıkların tanısal süreçlerinde, daha doğru ve daha hızlı sonuç vererek, klinisyenlere yardımcı olma potansiyelinin olduğu görülmektedir. Büyük veri tabanlarının sağlanmasıyla gelişmiş yapay zeka modelleri kullanılarak klinik tanısal süreçte daha yüksek doğrulukta ve daha hızlı sonuçlar elde edilebilecektir.

## 7 ÖZET

**Amaç:** Yapay zekâ modellemelerinin tıp alanında kullanımı zamanla daha fazla önem kazanmaktadır. Bu çalışmada, antinükleer antikor (ANA) pozitifliği tespit edilen hastaların diğer laboratuvar belirteçlerini de kullanılarak, yapay zeka derin öğrenme yönteminin, laboratuvar verilerine dayalı olarak bağ doku hastalıklarını (BDH) sınıflandırma performansının araştırılması amaçlanmıştır.

**Metot:** Çalışmanın grubu, Akdeniz Üniversitesi Romatoloji Polikliniği'ne 2014-2024 yılları arasında başvuran ve ANA pozitifliği saptanmış 597 (%90) kadın, 66 (%10) erkek toplam 663 kişiden oluşmaktadır. Hastaların ortalama yaşları  $49.1 \pm 13.6$  (Min-max: 18-88) yıldır. Çalışma grubundaki hastaların 121'i Sistemik lupus eritematozus (SLE), 132'si Sjögren sendromu (SjS), 121'i Romatoid artrit (RA), 97'si Sistemik skleroz (SSk), 4'ü Polimiyozit (PM), 9'u Dermatomyozit (DM), 5'i Miks bağ doku hastalığı, (MBDH), 85'i undiferansiye bağ doku hastalığı (UBDH) tanısına sahiptir ve 89'u tanı konulamayan gruptadır.

**Bulgular:** Tüm hastaların sınıflandırılmasında, en başarılı model, *Bayes Network* (*Bayes Ağı*) olmuş, doğruluk oranı %93.1, sensitivite %77.7 ve spesifite %96.0 hesaplanmıştır. SLE'yi ayırt etmede en başarılı sınıflandırıcı model *Locally Weighted Learning* doğruluk oranı %93.4; SjS için *Logistic Model Trees*, doğruluk oranı %91.4; RA için *AdaBoostM*, doğruluk oranı %95.2; SSk için *Sequential Minimal Optimization*, doğruluk oranı %92.0 bulunmuştur. SLE, SjS, RA ve SSk için sensitivite ve spesifisite oranları sırasıyla %69.4, %72.0, %78.5 ve %75.3 ile %98.7, %96.2, %98.9 ve %94.9 bulunmuştur. ROC analizlerinde, grupların genel dağılımında ROC alanı %95.6, her bir hastalığı ayırt etmede en yüksek değer %99.1 ile RA, en düşük %85.1 SSk için bulunmuştur.

**Sonuç:** Birçok klinikte kolaylıkla ulaşılabilen laboratuvar tetkiklerinin sonuçlarına dayalı olmasına rağmen yapay zeka modellerinin yüksek doğruluk oranları ile ANA pozitifliği olan hastaları sınıflandırmada başarılı olduğu tespit edilmiştir. Yapay zeka bazlı yaklaşımların, otoimmün hastalıkların tanısal süreçlerinde, daha doğru ve daha hızlı sonuç vererek, klinisyenlere yardımcı olma potansiyelinin olduğu görülmektedir.

## 8 ABSTRACT

**Aim:** The use of artificial intelligence models in the medical field is gaining more importance over time. In this study, it was aimed to investigate the classification performance of the artificial intelligence deep learning method in connective tissue diseases (CTD) based on laboratory data, using other laboratory markers of patients with antinuclear antibody (ANA) positivity.

**Method:** The study group consisted of a total of 663 patients with ANA positive, 597 female (90%) and 66 male (10%), who applied to Akdeniz University Rheumatology clinic between 2014 and 2024. The average age of the patients is  $49.1 \pm 13.6$  years (Min-Max: 18-88). In the study group, 121 patients have Systemic Lupus Erythematosus (SLE), 132 have Sjögren's Syndrome (SjS), 121 have Rheumatoid Arthritis (RA), 97 have Systemic Sclerosis (SSc), 4 have Polymyositis (PM), 9 have Dermatomyositis (DM), 5 have Mixed Connective Tissue Disease (MCTD), 85 have Undifferentiated Connective Tissue Disease (UCTD), and 89 are in the undiagnosed group.

**Results:** In the classification of all patients, the most successful model was *Bayes Network* with an accuracy rate of 93.1%, sensitivity of 77.7% and specificity of 96.0%. The most successful model in distinguishing SLE was *Locally Weighted Learning* with an accuracy rate of 93.4%; *Logistic Model Trees* for SjS with an accuracy rate of 91.4%; *AdaBoostM* for RA with an accuracy rate of 95.2%; and *Sequential Minimal Optimization* for SSc with an accuracy rate of 92.0%. Sensitivity and specificity rates for SLE, SjS, RA and SSc were found to be 69.4%, 72.0%, 78.5%, 75.3% and 98.7%, 96.2%, 98.9%, 94.9%, respectively. In ROC analyses, the ROC area in the general distribution of the groups was 95.6%, the highest value in distinguishing was 99.1% for RA and the lowest was 85.1% for SSc.

**Conclusion:** Although it is based on the results of laboratory tests that can be accessed in many clinics, it has been determined that artificial intelligence models are successful in classifying patients with ANA positivity with high accuracy rates. It is seen that artificial intelligence-based approaches have the potential to assist clinicians in the diagnostic processes of autoimmune diseases by providing more accurate and faster results.

## 9 KAYNAKLAR

1. Wiik AS. Anti-nuclear autoantibodies: clinical utility for diagnosis, prognosis, monitoring, and planning of treatment strategy in systemic immunoinflammatory diseases. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(4):260-268. doi:10.1080/03009740500202664
2. Slater CA, Davis RB, Shmerling RH. Antinuclear antibody testing. A study of clinical utility. *Arch Intern Med*. 1996;156(13):1421-1425.
3. Sur LM, Floca E, Sur DG, Colceriu MC, Samasca G, Sur G. Antinuclear Antibodies: Marker of Diagnosis and Evolution in Autoimmune Diseases. *Lab Med*. 2018;49(3):e62-e73. doi:10.1093/labmed/lmy024
4. Hügler M, Omoumi P, van Laar JM, Boedecker J, Hügler T. Applied machine learning and artificial intelligence in rheumatology. *Rheumatol Adv Pract*. 2020;4(1). doi:10.1093/rap/rkaa005
5. Dubey S, Chan A, Adebajo AO, Walker D, Bukhari M. Artificial intelligence and machine learning in rheumatology. *Rheumatology*. 2024;63(8):2040-2041. doi:10.1093/rheumatology/keae092
6. Madrid-García A, Merino-Barbancho B, Rodríguez-González A, Fernández-Gutiérrez B, Rodríguez-Rodríguez L, Menasalvas-Ruiz E. Understanding the role and adoption of artificial intelligence techniques in rheumatology research: An in-depth review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;61:152213. doi:10.1016/j.semarthrit.2023.152213
7. Erken E. Romatizmal Hastalıklarda Kas İskelet Sistemi Bulguları. *T Klin J Immunol Rheumatol*. 2002;2.
8. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC. *Sergent JS. Kelley's Textbook of Rheumatology*. WB Saunders Co; 2000.
9. Koopman VJ. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Williams and Wilkins Co.; 1997.
10. GILLIAM JN, SONTHEIMER RD. Skin Manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis*. 1982;8(1):207-218. doi:10.1016/S0307-742X(21)00208-3

11. Aral O. Romatizmal Hastalıklarda Deri Bulguları. *T Klin Immunol Romatol* 2002;2.
12. Akova YA. Romatizmal Hastalıklarda Göz Tutulumu. *T Klin İmmünol Romatol* . 2002;2.
13. Nelson J. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. *Int Ophthalmol Clin*. 1994;34:37-56.
14. Rodriguez A. Referral Patterns of Uveitis in a Tertiary Eye Care Center. *Archives of Ophthalmology*. 1996;114(5):593. doi:10.1001/archopht.1996.01100130585016
15. Çalgüneri M. Romatizmal Hastalıklarda Pulmoner Sistem Bulguları. *T Klin İmmünol Romatol* . 2002;2.
16. Korkmaz ME. Romatizmal Hastalıklarda Kalp Tutulumu. *T Klin İmmünol Romatol* . 2002;2.
17. Arıcı M. Romatizmal Hastalıklarda Böbrek Bulguları. *T Klin İmmünol Romatol*. 2002;2.
18. Arıtan N. Romatizmal Hastalıklarda Gastro-İntestinal Bulgular. *T Klin İmmünol Romatol*. 2002;2.
19. Hallegua D, Wallace DJ. Gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Cur Opin Rheumatol*. 2000;12.
20. Clements PJ. Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders: clinical aspects. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14(1):1-16. doi:10.1053/berh.1999.0074
21. Keeling DM, Isenberg DA. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev*. 1993;7(4):199-207. doi:10.1016/0268-960X(93)90006-P
22. Klein A, Molad Y. Hematological Manifestations among Patients with Rheumatic Diseases. *Acta Haematol*. 2021;144(4):403-412. doi:10.1159/000511759

23. Shannon K, Goetz C. Connective tissue diseases and the nervous system. In: Aminoff M, ed. *Neurology and General Medicine*. 2nd ed. ; 1995:447-471.
24. Benli ÜS. Romatizmal Hastalıklarda Nöroloji Sistem Bulguları. *T Klin İmmünol Romatol*. 2002;2.
25. Wang L, Wang F, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369-395. doi:10.1111/joim.12395
26. Narayanappa Koppala S, Guruprasad V. Overview of Autoimmunity: Classification, Disease Mechanisms, and Etiology. *Turkish Journal of Immunology*. Published online January 2, 2024:93-105. doi:10.4274/tji.galenos.2024.13008
27. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1420-1422. doi:10.1136/ard.2009.127100
28. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory Testing in the Rheumatic Diseases: A Practical Review. *South Med J*. 2005;98(2):185-191. doi:10.1097/01.SMJ.0000153572.22346.E9
29. Firestein GS. *Kelley&Firestein's Textbook of Rheumatology*. 11th edition.; 2020.
30. Baskın Y, Afacan G, Erkunt SS, Yiğitbaşı T. A New Method in Systemic Autoimmune Diseases Diagnosis: Multiplex Test System and Method Performances]. *Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem*. Published online April 17, 2008.
31. Bizzaro N, Antico A, Platzgummer S, et al. Automated antinuclear immunofluorescence antibody screening: A comparative study of six computer-aided diagnostic systems. *Autoimmun Rev*. 2014;13(3):292-298. doi:10.1016/j.autrev.2013.10.015
32. Kavanaugh AF, Solomon DH. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: Anti-DNA antibody tests. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2002;47(5):546-555. doi:10.1002/art.10558

33. Swaak AJ, Groenwold J, Bronsveld W. Predictive value of complement profiles and anti-dsDNA in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1986;45(5):359-366. doi:10.1136/ard.45.5.359
34. Mostoslavsky G, Fischel R, Yachimovich N, et al. Lupus anti-DNA autoantibodies cross-react with a glomerular structural protein: a case for tissue injury by molecular mimicry. *Eur J Immunol*. 2001;31(4):1221-1227. doi:10.1002/1521-4141(200104)31:4<1221::AID-IMMU1221>3.0.CO;2-P
35. Kurien BT, Scofield RH. Autoantibody Determination in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Scand J Immunol*. 2006;64(3):227-235. doi:10.1111/j.1365-3083.2006.01819.x
36. IWASAKI K, OKAWA-TAKATSUJI M, AOTSUKA S, ONO T. Detection of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies of IgA and IgG isotypes in saliva and sera of patients with Sjogren's syndrome. *Japanese Journal of Clinical Immunology*. 2003;26(6):346-354. doi:10.2177/jsci.26.346
37. Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid Factors: Clinical Applications. *Dis Markers*. 2013;35:727-734. doi:10.1155/2013/726598
38. Dörner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(3):246-253. doi:10.1097/00002281-200405000-00013
39. Yoshinoya S. [Diagnostic tests: Rheumatoid factor]. *Nihon Rinsho*. 2005;63 Suppl 7:444-448.
40. Davis JM, Crowson CS, Knutson KL, et al. Longitudinal relationships between rheumatoid factor and cytokine expression by immunostimulated peripheral blood lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis: New insights into B-cell activation. *Clinical Immunology*. 2020;211:108342. doi:10.1016/j.clim.2020.108342
41. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):875-880. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201517

42. Santiago M, Baron M, Miyachi K, et al. A comparison of the frequency of antibodies to cyclic citrullinated peptides using a third generation anti-CCP assay (CCP3) in systemic sclerosis, primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;27(1):77-83. doi:10.1007/s10067-007-0656-4
43. Fischer A, Solomon JJ, du Bois RM, et al. Lung disease with anti-CCP antibodies but not rheumatoid arthritis or connective tissue disease. *Respir Med*. 2012;106(7):1040-1047. doi:10.1016/j.rmed.2012.03.006
44. Quinn MA, Gough AKS, Green MJ, et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology*. 2006;45(4):478-480. doi:10.1093/rheumatology/kei203
45. Forslind K. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1090-1095. doi:10.1136/ard.2003.014233
46. Cheng TT, Yu SF, Su FM, et al. Anti-CCP-positive patients with RA have a higher 10-year probability of fracture evaluated by FRAX®: a registry study of RA with osteoporosis/fracture. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):16. doi:10.1186/s13075-018-1515-1
47. Csernok E, Lamprecht P, Gross WL. Diagnostic significance of ANCA in vasculitis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(4):174-175. doi:10.1038/ncprheum0159
48. 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 & Rheumatology*. 2014;66(2):369-378. doi:10.1002/art.38238
49. Lim SS, Bayakly AR, Helmick CG, Gordon C, Easley KA, Drenkard C. The Incidence and Prevalence of Systemic Lupus Erythematosus, 2002–2004: The Georgia Lupus Registry. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(2):357-368. doi:10.1002/art.38239

50. Yee CS, Su L, Toescu V, et al. Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology*. 2015;54(5):836-843. doi:10.1093/rheumatology/keu412
51. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. *Arthritis Rheum*. 1995;38(4):551-558. doi:10.1002/art.1780380415
52. Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(1):16039. doi:10.1038/nrdp.2016.39
53. Pisetsky DS. Antinuclear antibody testing — misunderstood or misbegotten? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(8):495-502. doi:10.1038/nrrheum.2017.74
54. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(7):879-889. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214436
55. Oke V, Wahren-Herlenius M. Cutaneous lupus erythematosus: clinical aspects and molecular pathogenesis. *J Intern Med*. 2013;273(6):544-554. doi:10.1111/joim.12057
56. Emlen W, O'Neill L. Clinical significance of antinuclear antibodies. Comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1612-1618. doi:10.1002/art.1780400910
57. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(9):1400-1412. doi:10.1002/art.40930
58. Vera-Recabarren MA, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol*. 2010;162(1):91-101. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09472.x

59. Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020;172(11):ITC81-ITC96. doi:10.7326/AITC202006020
60. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med.* 2010;31(3):479-488. doi:10.1016/j.ccm.2010.05.001
61. Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol.* 2006;24(5):348-362. doi:10.1016/j.clindermatol.2006.07.014
62. Vilá LM, Alarcón GS, McGwin G, et al. 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. doi:10.1002/art.22224
63. Durán S, Apte M, Alarcón GS, et al. Features associated with, and the impact of, hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: LX, results from a multiethnic cohort. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1332-1340. doi:10.1002/art.24020
64. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):825-835. doi:10.2215/CJN.05780616
65. Zhang L, Lee G, Liu X, et al. Long-term outcomes of end-stage kidney disease for patients with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2016;89(6):1337-1345. doi:10.1016/j.kint.2016.02.014
66. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ.* 2012;344(jun14 1):e3821-e3821. doi:10.1136/bmj.e3821
67. Qin B, Wang J, Yang Z, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):1983-1989. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205375
68. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2016;42(3):419-434. doi:10.1016/j.rdc.2016.03.002

69. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(1):35-45. doi:10.1002/art.39859
70. Thorne I, Sutcliffe N. Sjögren's syndrome. *Br J Hosp Med*. 2017;78(8):438-442. doi:10.12968/hmed.2017.78.8.438
71. Napeñas JJ, Rouleau TS. Oral Complications of Sjögren's Syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014;26(1):55-62. doi:10.1016/j.coms.2013.09.004
72. Lynch DA. Lung Disease Related to Collagen Vascular Disease. *J Thorac Imaging*. 2009;24(4):299-309. doi:10.1097/RTI.0b013e3181c1acec
73. Birnbaum J. Peripheral Nervous System Manifestations of Sjögren Syndrome. *Neurologist*. 2010;16(5):287-297. doi:10.1097/NRL.0b013e3181ebe59f
74. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
75. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1316-1322. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204627
76. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):18002. doi:10.1038/nrdp.2018.2
77. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020;9(4):880. doi:10.3390/cells9040880
78. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2018;45(2):237-255. doi:10.1016/j.pop.2018.02.010

79. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2009;373(9664):659-672. doi:10.1016/S0140-6736(09)60008-8
80. Whiting PF. Systematic Review: Accuracy of Anti–Citruillinated Peptide Antibodies for Diagnosing Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2010;152(7):456. doi:10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00010
81. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(1):62-67.
82. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD, Tanasescu R. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur)*. 2010;5(4):286-291.
83. Roman MJ, Salmon JE. Cardiovascular Manifestations of Rheumatologic Diseases. *Circulation*. 2007;116(20):2346-2355. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678334
84. Chavalitdhamrong D, Molovic-Kokovic A, Iliev A. Felty’s Syndrome as an initial presentation of Rheumatoid Arthritis: a case report. *Cases J*. 2009;2(1):206. doi:10.1186/1757-1626-2-206
85. Nadkar MY, Agarwal R, Samant RS, et al. Neuropathy in rheumatoid arthritis. *J Assoc Physicians India*. 2001;49:217-220.
86. Peoples C, Medsger TA, Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1(2):204-212. doi:10.5301/jsrd.5000209
87. Asano Y. Systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2018;45(2):128-138. doi:10.1111/1346-8138.14153
88. Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev*. 2003;2(4):181-191. doi:10.1016/S1568-9972(03)00005-3

89. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmun Rev.* 2016;15(5):417-426. doi:10.1016/j.autrev.2016.01.007
90. Hughes M, Herrick AL. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med.* 2019;80(9):530-536. doi:10.12968/hmed.2019.80.9.530
91. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-1755. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424
92. Czirjak L, Foeldvari I, Muller-Ladner U. Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2008;47(Supplement 5):v44-v45. doi:10.1093/rheumatology/ken309
93. Hughes M, Hodgson R, Harris J, et al. Imaging calcinosis in patients with systemic sclerosis by radiography, computerised tomography and magnetic resonance imaging. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(2):279-282. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.03.001
94. Hughes M, Snapir A, Wilkinson J, Snapir D, Wigley FM, Herrick AL. Prediction and impact of attacks of Raynaud's phenomenon, as judged by patient perception. *Rheumatology.* 2015;54(8):1443-1447. doi:10.1093/rheumatology/kev002
95. Sharp CA, Akram Q, Hughes M, Muir L, Herrick AL. Differential diagnosis of critical digital ischemia in systemic sclerosis: Report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):209-216. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.05.001
96. Strollo D, Goldin J. Imaging Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(2):156-161. doi:10.1007/s11926-010-0095-0
97. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *European Respiratory Review.* 2013;22(127):6-19. doi:10.1183/09059180.00005512

98. Jung E. Clinical Characteristics of Systemic Sclerosis With Interstitial Lung Disease. *Arch Rheumatol.* 2018;33(3):322-327. doi:10.5606/ArchRheumatol.2018.6630
99. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: Inception cohort study. *Mod Rheumatol.* 2016;26(4):588-593. doi:10.3109/14397595.2015.1115455
100. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
101. Castro S V, Jimenez SA. Biomarkers in Systemic Sclerosis. *Biomark Med.* 2010;4(1):133-147. doi:10.2217/bmm.09.79
102. Lee JJ, Pope JE. Diagnosis and Management of Systemic Sclerosis: A Practical Approach. *Drugs.* 2016;76(2):203-213. doi:10.1007/s40265-015-0491-x
103. Gunnarsson R, Hetlevik SO, Lilleby V, Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(1):95-111. doi:10.1016/j.berh.2016.03.002
104. Tani C, Carli L, Vagnani S, et al. The diagnosis and classification of mixed connective tissue disease. *J Autoimmun.* 2014;48-49:46-49. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.008
105. Hoffman RW, Greidinger EL. Mixed connective tissue disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(5):386-390. doi:10.1097/00002281-200009000-00006
106. Venables PJ. Mixed connective tissue disease. *Lupus.* 2006;15(3):132-137. doi:10.1191/0961203306lu2283rr
107. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol.* 2018;17(9):816-828. doi:10.1016/S1474-4422(18)30254-0

108. Senécal J, Raynauld J, Troyanov Y. Editorial: A New Classification of Adult Autoimmune Myositis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(5):878-884. doi:10.1002/art.40063
109. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B, Sibilia J. Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. *Rheumatology*. 2015;54(1):50-63. doi:10.1093/rheumatology/keu289
110. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1184(1):134-153. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05119.x
111. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *The Lancet*. 2003;362(9388):971-982. doi:10.1016/S0140-6736(03)14368-1
112. Dalakas MC. Polymyositis, Dermatomyositis, and Inclusion-Body Myositis. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(21):1487-1498. doi:10.1056/NEJM199111213252107
113. Allenbach Y, Benveniste O, Goebel H, Stenzel W. Integrated classification of inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2017;43(1):62-81. doi:10.1111/nan.12380
114. Rogers A, Chung L, Li S, Casciola-Rosen L, Fiorentino DF. Cutaneous and Systemic Findings Associated With Nuclear Matrix Protein 2 Antibodies in Adult Dermatomyositis Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(12):1909-1914. doi:10.1002/acr.23210
115. Fiorentino D, Casciola-Rosen L. Autoantibodies to transcription intermediary factor 1 in dermatomyositis shed insight into the cancer–myositis connection. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):346-349. doi:10.1002/art.33402
116. Marwa K, Anjum F. *Undifferentiated Connective Tissue Disease*.; 2024.
117. Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmun Rev*. 2006;6(1):1-4. doi:10.1016/j.autrev.2006.03.004

118. Mosca M, Tani C, Carli L, Bombardieri S. Undifferentiated CTD: A wide spectrum of autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(1):73-77. doi:10.1016/j.berh.2012.01.005
119. Stoel B. Use of artificial intelligence in imaging in rheumatology – current status and future perspectives. *RMD Open*. 2020;6(1):e001063. doi:10.1136/rmdopen-2019-001063
120. Bai L, Zhang Y, Wang P, Zhu X, Xiong JW, Cui L. Improved diagnosis of rheumatoid arthritis using an artificial neural network. *Sci Rep*. 2022;12(1):9810. doi:10.1038/s41598-022-13750-9
121. Andersen JKH, Pedersen JS, Laursen MS, et al. Neural networks for automatic scoring of arthritis disease activity on ultrasound images. *RMD Open*. 2019;5(1):e000891. doi:10.1136/rmdopen-2018-000891
122. Niu X, Zhou Y, Xu J, et al. Deep learning in the precise assessment of primary Sjögren's syndrome based on ultrasound images. *Rheumatology*. Published online June 3, 2024. doi:10.1093/rheumatology/keae312
123. Baldini C, Ferro F, Luciano N, Bombardieri S, Grossi E. Artificial neural networks help to identify disease subsets and to predict lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 112(3):137-144.
124. Adamichou C, Genitsaridi I, Nikolopoulos D, et al. Lupus or not? SLE Risk Probability Index (SLERPI): a simple, clinician-friendly machine learning-based model to assist the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(6):758-766. doi:10.1136/annrheumdis-2020-219069
125. Du J, Huang H, Pang L, et al. A machine learning model for identifying systemic lupus erythematosus through laboratory information system and electronic medical record. *Clin Exp Rheumatol*. Published online March 28, 2023. doi:10.55563/clinexprheumatol/jvdrpc
126. <https://ml.cms.waikato.ac.nz/weka> (Erişim Tarihi:10.10.2024).
127. Thornton C, Hutter F, Hoos HH, Leyton-Brown K. Auto-WEKA. In: *Proceedings of the 19th ACM SIGKDD International Conference on*

- Knowledge Discovery and Data Mining*. ACM; 2013:847-855. doi:10.1145/2487575.2487629
128. John GH, Langley P. Estimating Continuous Distributions in Bayesian Classifiers. In: *Eleventh Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence*. ; 1995:338-345.
  129. Quinlan R. C4.5: Programs for Machine Learning. In: Morgan Kaufmann Publishers; 1993.
  130. Landwehr N, Hall M, Frank E. Logistic Model Trees. *Mach Learn*. 2005;59(1-2):161-205. doi:10.1007/s10994-005-0466-3
  131. Ross J. Quinlan. Learning with Continuous Classes. In: *Proceedings of Australian Joint Conference on Artificial Intelligence*. ; 1992:343-348.
  132. Breiman L. Random Forests. *Mach Learn*. 2001;45(1):5-32. doi:10.1023/A:1010933404324
  133. Kohavi R. The power of decision tables. In: ; 1995:174-189. doi:10.1007/3-540-59286-5\_57
  134. Cohen WW. Fast Effective Rule Induction. In: *Machine Learning Proceedings 1995*. Elsevier; 1995:115-123. doi:10.1016/B978-1-55860-377-6.50023-2
  135. Holmes G, Hall M, Frank E. Generating Rule Sets from Model Trees. In: ; 1999:1-12. doi:10.1007/3-540-46695-9\_1
  136. Holte RC. Very simple classification rules perform well on most commonly used datasets. *Mach Learn*. 1993;11(1):63-90. doi:10.1023/A:1022631118932
  137. Frank E, Witten IH. Generating accurate rule sets without global optimization. In: *Fifteenth International Conference on Machine Learning*. ; 1998:144-151.
  138. MacKay DJC. Introduction to Gaussian processes. Published online 1998.
  139. Su, Xiaogang, Yan X, Tsai C. "Linear regression." Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Statistics 4.3. Published online 2012:275-294.

140. Cessie S Le, Houwelingen JC Van. Ridge Estimators in Logistic Regression. *Appl Stat.* 1992;41(1):191. doi:10.2307/2347628
141. Landwehr N, Hall M, Frank E. Logistic Model Trees. *Mach Learn.* 2005;59(1-2):161-205. doi:10.1007/s10994-005-0466-3
142. Platt JC. *Fast Training of Support Vector Machines Using Sequential Minimal Optimization.*; 2014. <https://www.researchgate.net/publication/234786663>
143. Hastie T, Tibshirani R. *Classification by Pairwise Coupling.*; 1998.
144. Keerthi SS, Shevade SK, Bhattacharyya C, Murthy KRK. Improvements to Platt's SMO Algorithm for SVM Classifier Design. *Neural Comput.* 2001;13(3):637-649. doi:10.1162/089976601300014493
145. Shevade SK, Keerthi SS, Bhattacharyya C, Murthy KRK. Improvements to the SMO algorithm for SVM regression. *IEEE Trans Neural Netw.* 2000;11(5):1188-1193. doi:10.1109/72.870050
146. Smola AJ, Schölkopf B. A tutorial on support vector regression. *Stat Comput.* 2004;14(3):199-222. doi:10.1023/B:STCO.0000035301.49549.88
147. Freund Y, Schapire RE. *Large Margin Classification Using the Perceptron Algorithm.*
148. Aha DW, Kibler D, Albert MK. Instance-based learning algorithms. *Mach Learn.* 1991;6(1):37-66. doi:10.1007/BF00153759
149. Cleary JG, Trigg LE. K\*: An Instance-based Learner Using an Entropic Distance Measure. *Proceedings of the 12th International Conference on Machine Learning, ICML 1995.* Published online January 1, 1995:108-114. doi:10.1016/B978-1-55860-377-6.50022-0
150. Frank E, Hall M, Pfahringer B. Locally Weighted Naive Bayes. In: *19th Conference in Uncertainty in Artificial Intelligence.* ; 2003:249-256.
151. Freund Y, Schapire RE. *Experiments with a New Boosting Algorithm.*; 1996. <http://www.research.att.com/>

152. Breiman L. Bagging predictors. *Mach Learn.* 1996;24(2):123-140. doi:10.1007/BF00058655
153. Ho K. *The Random Subspace Method for Constructing Decision Forests.* Vol 20.; 1998.
154. Wolpert DH. Stacked generalization. *Neural Networks.* 1992;5(2):241-259. doi:10.1016/S0893-6080(05)80023-1
155. Kuncheva LI. *Combining Pattern Classifiers.* Wiley; 2004. doi:10.1002/0471660264
156. Hall MA. *Correlation-Based Feature Selection for Machine Learning.*; 1999.
157. Gergianaki I, Bertsias G. Systemic Lupus Erythematosus in Primary Care: An Update and Practical Messages for the General Practitioner. *Front Med (Lausanne).* 2018;5. doi:10.3389/fmed.2018.00161
158. Oglesby A, Korves C, Laliberté F, et al. Impact of Early Versus Late Systemic Lupus Erythematosus Diagnosis on Clinical and Economic Outcomes. *Appl Health Econ Health Policy.* 2014;12(2):179-190. doi:10.1007/s40258-014-0085-x
159. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology.* 2019;71(9):1400-1412. doi:10.1002/art.40930
160. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, et al. Applying the 2019 EULAR/ACR lupus criteria to patients from an established cohort: a Latin American perspective. *RMD Open.* 2020;6(1):e001097. doi:10.1136/rmdopen-2019-001097
161. AlShareedah A, Zidoum H, Al-Sawafi S, Al-Lawati B, Al-Ansari A. Machine Learning Approach for Predicting Systemic Lupus Erythematosus in Oman-based Cohort. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2023;23(3):328-335. doi:10.18295/squmj.12.2022.069

162. Cush JJ. Rheumatoid Arthritis. *Medical Clinics of North America*. 2021;105(2):355-365. doi:10.1016/j.mcna.2020.10.006
163. Roodenrijs NMT, Kedves M, Hamar A, et al. Diagnostic issues in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7(1):e001511. doi:10.1136/rmdopen-2020-001511
164. Radner H, Neogi T, Smolen JS, Aletaha D. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):114-123. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203284
165. Liu Y, Jiang H, Kang T, et al. Platelets-related signature based diagnostic model in rheumatoid arthritis using WGCNA and machine learning. *Front Immunol*. 2023;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1204652
166. Ritchie RF. Antinucleolar Antibodies. *New England Journal of Medicine*. 1970;282(21):1174-1178. doi:10.1056/NEJM197005212822104
167. Varga J, Trojanowska M, Kuwana M. Pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(3):137-152. doi:10.5301/jsrd.5000249
168. Akay M, Du Y, Sershen CL, et al. Deep Learning Classification of Systemic Sclerosis Skin Using the MobileNetV2 Model. *IEEE Open J Eng Med Biol*. 2021;2:104-110. doi:10.1109/OJEMB.2021.3066097
169. Bellando-Randone S, Del Galdo F, Lepri G, et al. Progression of patients with Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a five-year analysis of the European Scleroderma Trial and Research group multicentre, longitudinal registry study for Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS). *Lancet Rheumatol*. 2021;3(12):e834-e843. doi:10.1016/S2665-9913(21)00244-7

170. Leclair V, Hudson M, Proudman SM, et al. Subsets in systemic sclerosis: one size does not fit all. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1(3):298-306. doi:10.5301/jsrd.5000212
171. Bonomi F, Peretti S, Lepri G, et al. The Use and Utility of Machine Learning in Achieving Precision Medicine in Systemic Sclerosis: A Narrative Review. *J Pers Med*. 2022;12(8):1198. doi:10.3390/jpm12081198
172. Garaiman A, Nooralahzadeh F, Mihai C, et al. Correction to: Vision transformer assisting rheumatologists in screening for capillaroscopy changes in systemic sclerosis: an artificial intelligence model. *Rheumatology*. 2023;62(9):3221-3221. doi:10.1093/rheumatology/kead156

